

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 D

*Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms
nach Vortherapie*

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

Stand: 29.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis eigener Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	46
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	68
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	69

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation	16
Tabelle 3-B: Definition der Stadien nach UICC	17
Tabelle 3-C: Prognosescores für das Nierenzellkarzinom	20
Tabelle 3-D: Spanne für die Inzidenz aller Nierenkarzinome im Jahr 2012 (ICD-10 C64)	27
Tabelle 3-E: Spanne für die Inzidenz von Nierenzellkarzinomen im Jahr 2012	28
Tabelle 3-F: Inzidenz von Nierenzellkarzinomen im Jahr 2012 nach Altersgruppen.....	29
Tabelle 3-G: Spanne für die 5-Jahres-Prävalenz aller Nierenkarzinome 2011/2012 (ICD-10 C64)	30
Tabelle 3-H: Spanne für die 5-Jahres-Prävalenz von Nierenzellkarzinomen 2011/2012	30
Tabelle 3-I: 5-Jahres-Prävalenz von Nierenzellkarzinomen im Jahr 2011 nach Altersgruppen	31
Tabelle 3-J: Beobachtete Inzidenz von Nierenzellkarzinomen (2008 – 2012)	32
Tabelle 3-K: Prognostizierte Inzidenz von Nierenzellkarzinomen (2015 – 2021)	34
Tabelle 3-L: Beobachtete 5-Jahres-Prävalenz von Nierenzellkarzinomen (2007 - 2011)	35
Tabelle 3-M: Prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von Nierenzellkarzinomen (2015 – 2021)	36
Tabelle 3-N: Spanne für die Größe der Nierenzellkarzinom-Population.....	39
Tabelle 3-O: Spanne für den Anteil der fortgeschrittenen Patienten	42
Tabelle 3-P: Berechnung des Anteils von Temezirolimus in der Erstlinientherapie in dem Artikel Siebels et al. 2011	44
Tabelle 3-Q: Zusammenfassung der Berechnung der Größe der Zielpopulation	45
Tabelle 3-R: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen	64
Tabelle 3-S: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab	71
Tabelle 3-T: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan.....	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Illustration der Stadien nach UICC	18
Abbildung 2: Abhängigkeit des Überlebens von den Stadien nach UICC	19
Abbildung 3: Abhängigkeit des Überlebens von der Risikogruppe.....	22
Abbildung 4: Empfohlene Therapiesequenzen nach Versagen von VEGF-Inhibitoren	26
Abbildung 5: Inzidenz für Nierenzellkarzinome nach Altersgruppen	28
Abbildung 6: 5-Jahres-Prävalenz für Nierenzellkarzinome.....	31
Abbildung 7: Ableitung der Zielpopulation (zwei Teilpopulationen) in fünf Schritten	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AST	Asparat-Aminotransferase
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
B-MS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CORONA	Collaborative Research on Renal Neoplasms Association
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom-P450-Enzymen
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGFIT	Deutsche Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURD-Liste	List of EU Reference Dates
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision)
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP	Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie
IU	International Unit
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
LDH	Laktat-Dehydrogenase
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mRCC	metastatic Renal Cell Carcinoma
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-L	Programmed Death-Ligand
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFS	Progression-Free Survival
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCC	Renal Cell Carcinoma
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risiko Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson Syndrom
TEN	toxische epidermale Nekrolyse
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TRM	Tumorregister München
TZBB	Tumorzentrum Land Brandenburg
ULN	Upper Limit of Normal
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)

Abkürzung	Bedeutung
VEGF(R)	Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.

Der Festlegung zu den ZVT durch die Geschäftsstelle des G-BA für den Nachweis des medizinischen, patientenrelevanten Zusatznutzens von Nivolumab wird gefolgt. B-MS operationalisiert die beiden Teilpopulationen wie folgt:

D1: Everolimus nach antiangiogenetischer Vortherapie

D2: Sunitinib nach Vortherapie mit Temezirolimus

Unter einer antiangiogenetischen Therapie wird die Behandlung mit Inhibitoren des VEGF-Signalwegs verstanden (Kubota 2012; Wu et al. 2008), wozu Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) und VEGF-bindende monoklonale Antikörper zählen (Motzer et al. 2015). Diese Operationalisierung wird ergänzt zur eindeutigen Abgrenzung der Teilpopulationen D1 und D2.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Vortherapie mit Temezirolimus aufgrund einer ungünstigen Prognosestellung vor Beginn der Erstlinientherapie gemäß Leitlinien indiziert war (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Da nach der Gabe von Temezirolimus (als mTOR-Inhibitor) kein erneuter mTOR-Inhibitor empfohlen ist, scheidet Everolimus für diese Patienten als Folgetherapie aus. Nach einer Vorbehandlung mit Temezirolimus geben die Leitlinien keine klare Empfehlung für einen bestimmten Wirkstoff: die deutsche Leitlinie empfiehlt prinzipiell Axitinib, Pazopanib, Sorafenib oder Sunitinib (Leitlinienprogramm Onkologie 2015) und die Leitlinie der EAU jede zielgerichtete Therapie (EAU 2016), wobei der Wechsel auf eine gegen VEGF-gerichtete Therapie vorgeschlagen wird. Da einzig Sunitinib (Pfizer Pharma GmbH 2015) zugelassen ist nach Vortherapie mit Temezirolimus, verbleibt Sunitinib als geeignete Vergleichstherapie.

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Auf Grundlage der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2015-B-144 fand am 9. Dezember 2015 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA in dessen Geschäftsstelle in Berlin statt. Darin erfolgte die Festlegung der ZVT für den Wirkstoff Nivolumab in dem laut Beratungsanforderung geplanten Anwendungsgebiet:

„OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms indiziert.“

Die letztlich zugelassene deutsche Übersetzung der Indikation „OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.“ ändert nach Verständnis von B-MS nicht die Festlegung der ZVT, da es sich nur um eine linguistische Alternative handelt. In der Operationalisierung folgt B-MS dem Wortlaut der Zulassung.

Der G-BA spezifiziert die Indikation des „fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms“ in der Niederschrift folgendermaßen (G-BA 2015):

„Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten an einem primär inoperablen, fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom erkrankt sind und eine Operation mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht infrage kommt. Die Behandlung erfolgt palliativ.“ (G-BA 2015)

Dies entspricht im Wesentlichen der Auffassung von B-MS, die unter Patienten mit „fortgeschrittenem“ Nierenzellkarzinom diejenigen Patienten versteht, für die aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich ist und daher eine systemische Therapie indiziert ist (siehe Abschnitt 3.1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für das vorliegende Anwendungsgebiet von Nivolumab folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) definiert (G-BA 2015):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist, in Abhängigkeit von der Vortherapie:

- Everolimus
- Nach Vortherapie mit Temsirolimus: Sunitinib

[...]

Eine Zytokintherapie wird aktuell nur noch selten als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Es ist zu erwarten, dass die therapeutische Relevanz der Zytokine in der Erstlinien-Therapie insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils weiter abnehmen wird. Für diese Therapiesituation wird daher für die vorliegende Therapiesituation, das geplante Anwendungsgebiet von Nivolumab, keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

[...]

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patienten im geplanten Anwendungsgebiet von Nivolumab in zwei relevante

Patientengruppen in Abhängigkeit von der Vortherapie zu differenzieren.

Bei mit Temezirolimus vorbehandelten Patienten wird davon ausgegangen, dass es sich um Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3 , zum Zeitpunkt der Erstlinientherapie) handelt. Für diese Patienten liegen Leitlinienempfehlungen für Sunitib vor. Weitere Wirkstoffe sind für diese Therapiesituation in Deutschland nicht zugelassen.

Nach Versagen von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren bzw. nach Versagen der VEGF-Inhibition gilt entsprechend relevanter Leitlinienempfehlungen Everolimus als Therapiestandard.“

(G-BA 2015)

In der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch hat der G-BA ausgeführt, dass eine Vortherapie mit Zytokinen nicht mehr empfohlen ist, nur noch selten erfolgt und deren therapeutische Relevanz weiter abnehmen wird, so dass für diese Therapiesituation keine gesonderte ZVT festgelegt wurde (G-BA 2015). Dies entspricht der Auffassung von B-MS. Der G-BA teilt die Patienten in Abhängigkeit von der Vortherapie weiterhin in die zwei oben genannten Teilpopulationen ein. B-MS folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT und operationalisiert sie mit der Spezifizierung „antiangiogenetisch“ in der Teilpopulation D1.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Da ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-144) stattgefunden hat und im vorliegenden Dossier keine Abweichung von der vom G-BA bestimmten ZVT erfolgt, war zusätzlich zur Beratungsanfrage und zur Niederschrift des Beratungsgesprächs (G-BA 2015) keine gesonderte Recherche weiterer Informationen erforderlich. Für die Beratungsanfrage wurden zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse

zur ZVT im Anwendungsgebiet eine systematische Leitlinienrecherche, eine Recherche nach im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln und eine Recherche zu bisher abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2015. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.0, September 2015, AWMF-Registernummer: 043/017OL*. Verfügbar unter: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdowloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 28.09.2015.
2. European Association of Urology (EAU) 2016. *Guidelines - 2016 edition*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>, abgerufen am: 11.04.2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-144. Data on file*.
4. Kubota Y. 2012. *Tumor Angiogenesis and Anti-angiogenic Therapy*. The Keio Journal of Medicine 61 (2), S. 47–56.
5. Motzer R. J. et al. 2015. *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1803–1813.
6. Pfizer Pharma GmbH 2015. *Fachinformation Sutent® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln* Stand: Juni 2015.
7. Wu H.-C., Huang C.-T. und Chang D.-K. 2008. *Anti-Angiogenic Therapeutic Drugs for Treatment of Human Cancer*. Journal of Cancer Molecules 4 (2), S. 37–45.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition der Erkrankung Nierenzellkarzinom

Nierenzellkarzinome machen etwa 90 % aller bösartigen Tumorerkrankungen der Niere (bösartige Nierentumoren) bei Erwachsenen aus (RKI und GEKID 2015). Daher zählen sie zur Kategorie C64 in der Klassifikation nach ICD-10-GM (DIMDI 2015).

Das Nierenzellkarzinom ist charakterisiert durch eine hohe genetische Instabilität und Variabilität (Burrell et al. 2013). Es zählt zu den immunogenen Tumoren (Itsumi und Tatsugami 2010; Jantzer und Schendel 1998), da folgende Eigenschaften beobachtet wurden: Spontane Regression ohne Therapie, ein hohes Maß an Tumor-T-Zell-Infiltration und eine Reaktion auf Immuntherapien (Itsumi und Tatsugami 2010; Sharma und Allison 2015).

Das Nierenzellkarzinom entsteht durch die Entartung von Nierenzellen (PubMed Health 2015). Die häufigste Form ist das klarzellige Nierenzellkarzinom, der Anteil liegt bei etwa 85%, wobei die Angaben deutlich variieren, wie unterschiedliche Quellen zeigen. 78,6 % (Keegan et al. 2012), 80,5 % (Leibovich et al. 2010), 87,7 % (Patard et al. 2005) und 92 % (Capitanio et al. 2009) werden in den von den Leitlinien der EAU und ESMO genannten Quellen angegeben. Daher geht z. B. die EAU von einem Anteil von 80 – 90 % des klarzelligen Nierenzellkarzinoms aus (EAU 2016). Die zweithäufigste Form ist das papilläre Nierenzellkarzinom. Beide Histologien entstehen aus proximalen Tubuluszellen der Niere (Cairns 2011; Yap et al. 2015). Die nächsthäufigere Form ist das chromophobe Nierenzellkarzinom, welches aus interkalierenden Zellen (Yap et al. 2015) bzw. dem Epithelium (Cairns 2011) der renalen Sammelrohre entsteht. Neben reinen Formen werden auch gemischte bzw. überlappende Histologien aus klarzelligen und nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen beobachtet (Cairns 2011; Moch et al. 2016; Sircar et al. 2013).

Ätiologie und Pathogenese des Nierenzellkarzinoms

Beim Nierenzellkarzinom ist die familiäre Disposition von untergeordneter Bedeutung (RKI und GEKID 2015) und spielt nur in 2 - 4 % der Fälle nachweislich eine Rolle (Choyke et al. 2003; Cohen und McGovern 2005; Leitlinienprogramm Onkologie 2015; Yap et al. 2015). Die Bedeutung von molekularen Markern als Instrument zur Einschätzung der Prognose wird untersucht, allerdings konnte bisher keiner für den Einsatz in der klinischen Praxis validiert werden, so dass molekulare Marker zur Prognosebewertung nicht empfohlen werden (EAU 2016; Escudier et al. 2014; Leitlinienprogramm Onkologie 2015).

Als wichtigste modifizierbare Risikofaktoren gelten Rauchen und Übergewicht (EAU 2016; Escudier et al. 2014; Leitlinienprogramm Onkologie 2015; RKI und GEKID 2015), so dass das Aufgeben des Rauchens und eine Reduzierung des Gewichts als Präventionsmaßnahmen empfohlen werden (EAU 2016). Die Risikoerhöhung durch Rauchen beträgt 54 % bei Männern und 22 % bei Frauen, bei Übergewicht wird die Risikoerhöhung pro 5 kg/m² BMI-Erhöpfung mit 24 % bei Männern und 34 % bei Frauen angegeben (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Weiterhin gelten bestimmte Erkrankungen als Risikofaktoren, hierzu zählen Bluthochdruck (EAU 2016; Escudier et al. 2014; Leitlinienprogramm Onkologie 2015; RKI und GEKID 2015) und Niereninsuffizienz (Escudier et al. 2014; Leitlinienprogramm Onkologie 2015; RKI und GEKID 2015) bzw. allgemein Nierenkrankheit (EAU 2016; Ng et al. 2008). Diesbezüglich wird die adäquate Einstellung des Blutdrucks zur Senkung des Erkrankungsrisikos empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Mangelnde körperliche Aktivität (RKI und GEKID 2015) sowie der Missbrauch bestimmter Schmerzmittel über einen längeren Zeitraum (PubMed Health 2015) können ebenfalls ein Risiko darstellen. Die Zusammenhänge zwischen Nierenzellkarzinom und Ernährung (Leitlinienprogramm Onkologie 2015) oder dem Alkoholkonsum (Karami et al. 2015) sind widersprüchlich.

Natürlicher Verlauf der Erkrankung des Nierenzellkarzinoms

Ein Nierenzellkarzinom kann zunächst lokal expandieren, später auch das Nierenbecken oder das perirenale Fettgewebe infiltrieren. Bei fortgeschrittenem Wachstum finden sich häufig Tumorthromben in der Vena renalis (Nierenvene) oder sogar ein Vorwachsen bis in die Vena cava (untere Hohlvene). Als primäre Metastasenstation gelten die Lymphknoten im Nierenhilus bzw. die retroperitonealen Lymphknoten in Höhe der Nierengefäße.

In den meisten Fällen handelt es sich um einen solitären (d. h. einzelnen) Tumor, nur 6 - 25 % sind multifokal (Ng et al. 2008), d. h. mehrere Krankheitsherde betreffend bzw. an mehreren Orten des Körpers auftretend. Die Inzidenz von bilateralen (d. h. beide Nieren sind betroffen) Nierenzellkarzinomen liegt bei 3 - 5 % bei sporadischen Formen (Klatte et al. 2007; Ng et al. 2008) und etwas höher bei erblichen Formen (Choyke et al. 2003; Ng et al. 2008). Die häufigsten Lokalisationen von Metastasen sind Lunge (63 - 69 %), Knochen (37 - 43 %), Leber (34 %), Lymphknoten (22 - 36 %), Nebenniere (19 %) und Gehirn (7 %) (Müller et al. 2011; Ng et al. 2008).

Sowohl multifokale Tumoren als auch Metastasen können synchron (d. h. gleichzeitig) oder metachron (d. h. zu verschiedenen Zeiten) auftreten. Bezüglich der Metastasierung spricht man von synchron, wenn zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen vorliegen (d. h. Stadium M1), und von metachron bei späterer Diagnose von Metastasen.

Unter Patienten mit „fortgeschrittenem“ Nierenzellkarzinom werden diejenigen Patienten verstanden, für die aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich ist und daher eine systemische Therapie indiziert ist.

Klassifikation und Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms

Neben dem Allgemeinzustand und den Begleiterkrankungen des Patienten ist die Ausbreitung der Tumorerkrankung entscheidend für die Prognose, das Arzt-Patienten-Gespräch und die Auswahl der Therapie. Die Ausbreitung wird mit Hilfe der sogenannten TNM-Klassifikation

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

charakterisiert und darauf aufbauend in die vier Stadien I bis IV eingeteilt. Dabei entspricht die fortgeschrittene Erkrankung weitestgehend dem Stadium IV.

Für die Klassifikation des Nierenzellkarzinoms wird die TNM-Klassifikation der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) verwendet, die sich an der Ausdehnung des Primärtumors (T), dem Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und dem Nachweis von Fernmetastasen (M) orientiert. In Tabelle 3-A ist die aktuelle TNM-Klassifikation in der 7. Auflage von 2010 dargestellt (UICC 2010), die auch in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie 2015).

Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation

T – Primärtumor		
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
T1	Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	
	T1a	Tumor 4 cm oder weniger
	T1b	Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm
T2	Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	
	T2a	Tumor mehr als 7 cm, aber nicht mehr als 10 cm
	T2b	Tumor mehr als 10 cm, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus	
	T3a	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenal und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
	T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells
	T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der V. cava
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)	
N – Regionäre Lymphknoten		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastasen in einem oder mehreren regionären Lymphknoten	
M – Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	

Quelle: Übersetzung von UICC 2010, 2011

Basierend auf der TNM-Klassifikation kann das Nierenzellkarzinom weiter in die vier Stadien I bis IV eingeteilt werden (UICC 2010, 2011), die in Tabelle 3-B dargestellt und in Abbildung 1 illustriert sind.

Tabelle 3-B: Definition der Stadien nach UICC

Stadiengruppierung UICC	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	(jedes) N	M0
	T1-3	N1	M0
IV	T4	(jedes) N	M0
	(jedes) T	(jedes) N	M1

Quelle: Übersetzung von UICC 2010, 2011

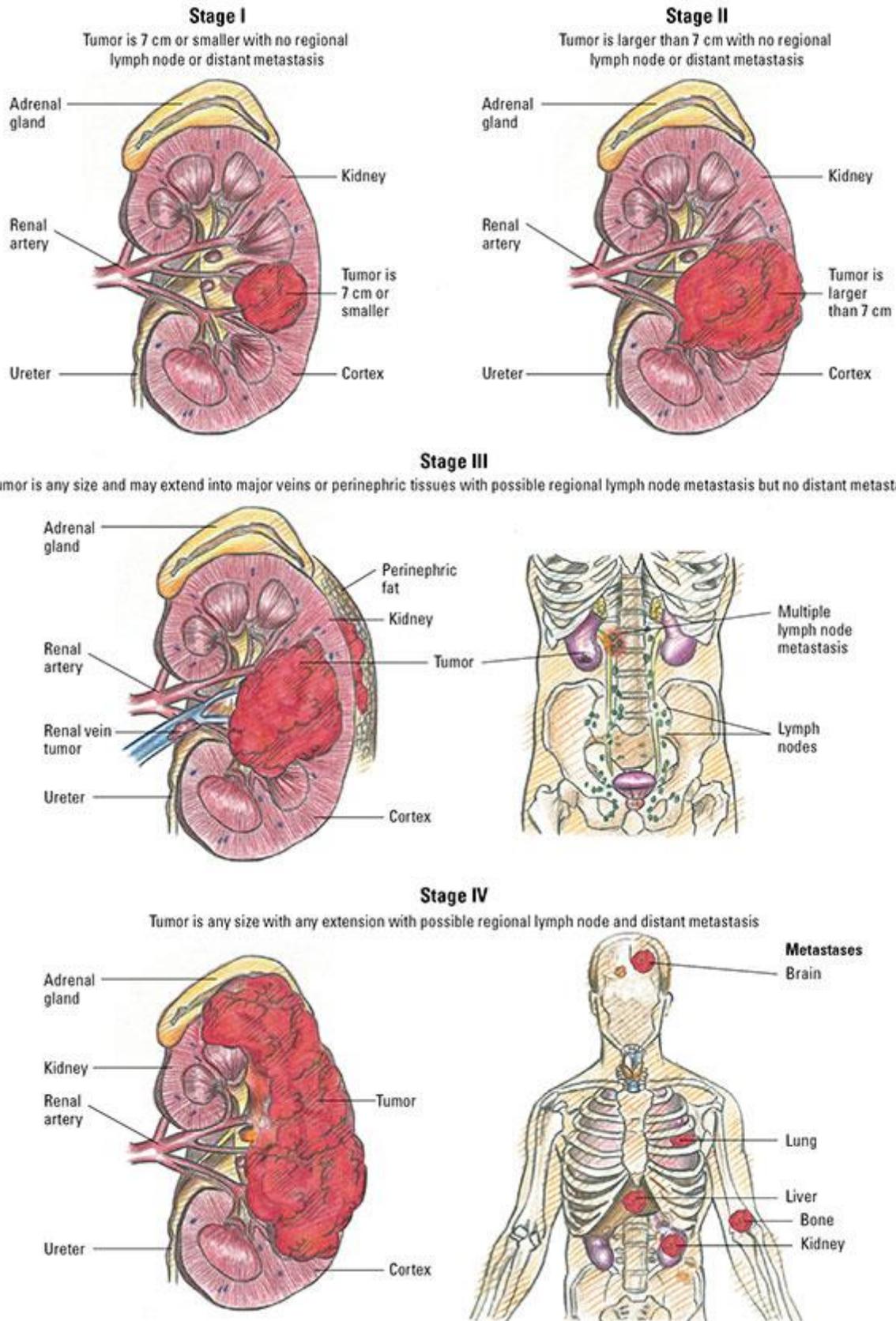


Abbildung 1: Illustration der Stadien nach UICC

Quelle: Patient Resource LLC 2016

Weiterhin werden Nierenkarzinome bezüglich ihrer Histologie eingeteilt wie oben beschrieben. Die Einteilung erfolgt auf Basis der WHO-Klassifikation, die durch die Vancouver-Klassifikation der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) erweitert wurde (Delahunt et al. 2013; Srigley et al. 2013). Die vorliegenden Therapieempfehlungen für Nierenzellkarzinome wurden anhand der hochwertigen Evidenz zur klarzelligen Histologie abgeleitet, für nicht-klarzellige Histologien liegen keine vergleichbar sicheren Daten vor. Daher sind die Therapieempfehlungen letztendlich für alle Histologien einheitlich, so dass die Histologie insbesondere im fortgeschrittenen Stadium derzeit keine Auswirkung auf die Therapie hat (EAU 2016; Escudier et al. 2014; Leitlinienprogramm Onkologie 2015) und daher hier nicht weiter ausgeführt wird.

Prognosefaktoren des Nierenzellkarzinoms und Überleben

Auf die Gesamtheit der Nierenkarzinom-Patienten (Stadium I - IV) in Deutschland gesehen ist die Chance auf langfristiges Überleben relativ günstig, dies spiegelt sich auch in der relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 76 % bei Männern und 78 % bei Frauen wider (RKI und GEKID 2015). Diese insgesamt günstige Prognose über alle Stadien resultiert aus der Tatsache, dass etwa drei Viertel aller Nierenkarzinome in den Stadien I und II, also in frühen Stadien, in denen noch eine vollständige lokale Tumorresektion möglich ist, diagnostiziert werden (siehe Günther und Wegener 2014). Die Prognose verschlechtert sich mit dem Tumorstadium und dem pathologischen Grad (Cairns 2011; EAU 2016; Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Abbildung 2 zeigt die Unterschiede im Überleben von Nierenkarzinom-Patienten in Abhängigkeit von den Stadien nach UICC bei Erstdiagnose.

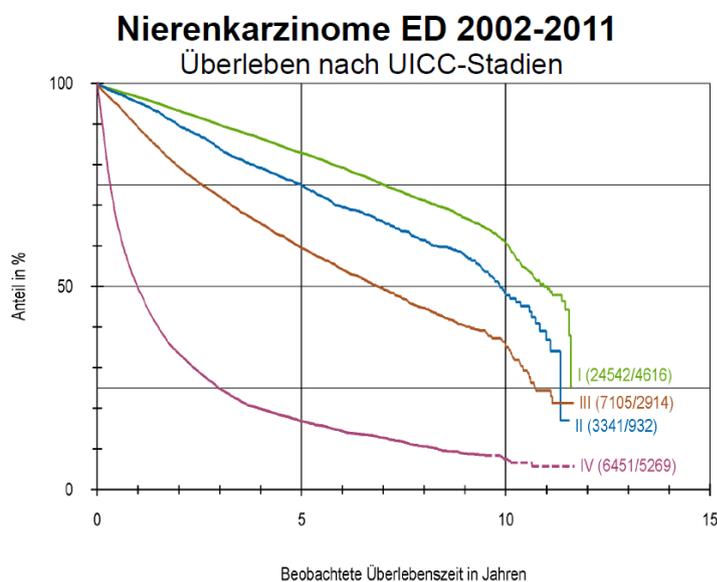


Abbildung 2: Abhängigkeit des Überlebens von den Stadien nach UICC

Quelle: Günther und Wegener 2014

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 97,4 % bei Stadium I, 88,1 % bei Stadium II, 71,9 % bei Stadium III und 16,0 % bei Stadium IV (TRM 2016). Insbesondere für Patienten im Stadium IV, d. h. mit lokal weit fortgeschrittenem Tumor oder mit Metastasen, ist die Prognose also ungünstig. Bezüglich des zeitlichen Verlaufs ist die Prognose tendenziell günstiger, je später eine Metastasierung diagnostiziert wird. Bezüglich der Lokalisation werden Metastasen in den Knochen und evtl. der Leber als ungünstiger angesehen als solche in der Lunge oder den

Lymphknoten. Als alleiniger Prognosefaktor wird die Lokalisation jedoch nicht verwendet, da der Zusammenhang nicht ausreichend genau bekannt ist.

Prognostische Faktoren

Da die Prognoseabschätzung des Nierenzellkarzinoms im Vergleich zu anderen Tumoren schwierig ist (Leitlinienprogramm Onkologie 2015), spielen die oben beschriebenen Klassifizierungen in Stadien sowie die im folgenden beschriebenen Prognosemodelle oder –scores eine wichtige Rolle. Als Grundlage dienen mehrere prognostische Faktoren wie Performance Status, Zeitpunkt und Lokalisation von Metastasen, Symptome und hämatologische Parameter, welche in multifaktorielle Modelle kombiniert werden, um eine höhere Aussagekraft zu erreichen (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Modelle vor systemischer Therapie sind z. B. der Motzer- bzw. MSKCC-Score (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) und die IMDC-Kriterien (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) bzw. Heng-Kriterien (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Zur Einschätzung der Prognose von fortgeschrittenen Patienten nach Vortherapie werden vor allem die Heng-Kriterien verwendet (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Darin werden einige Komponenten des MSKCC-Scores übernommen und mit weiteren Faktoren ergänzt (siehe Tabelle 3-C).

Tabelle 3-C: Prognosescores für das Nierenzellkarzinom

Prognosefaktoren	MSKCC/Motzer (2002)	MSKCC/Motzer (2004)	IMDC/Heng (2009)
Karnofsky-Index	unter 80 %	unter 80 %	unter 80 %
LDH	über 1,5-fachem oberen Normwert	-	-
Hämoglobin	unter unterem Normwert	unter unterem Normwert	unter unterem Normwert
korrigiertes Serumkalzium	über 10 mg/dl	über 10 mg/dl	über 10 mg/dl
Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie	weniger als 1 Jahr	-	weniger als 1 Jahr (bezogen auf Sunitinib)
Anzahl der Neutrophilen	-	-	über oberem Normwert
Anzahl der Thrombozyten	-	-	über oberem Normwert

Quellen: Motzer et al. 2002, Motzer et al. 2004, Heng et al. 2009

Prognosemodell MSKCC-Score

Der MSKCC-Score für Patienten in der Erstlinientherapie, der 1999 initial publiziert und 2002 überarbeitet wurde, basiert auf fünf unabhängigen Prognosefaktoren für das Überleben (Motzer et al. 2002), die in Tabelle 3-C aufgelistet sind. Anhand der Anzahl von zutreffenden negativen Faktoren wurde eine Einteilung von Patienten auf drei verschiedene Risikogruppen vorgenommen, die so definiert wurden, dass die Unterschiede in den jeweiligen Überlebenskurven signifikant sind (Motzer et al. 2002). In einer weiteren Überarbeitung und Validierung in 2004, die anhand von Patienten unter Zweitlinientherapie, die nunmehr zur Verfügung

standen, erfolgte, wurde der Score auf drei Prognosefaktoren gekürzt (Motzer et al. 2004), die ebenfalls in Tabelle 3-C dargestellt sind.

Der Prognosescore von 2002 beruht vor allem auf den Daten von Patienten, die mit einer unspezifischen Immuntherapie behandelt wurden. Der Prognosescore zur Zweitlinientherapie beruht dagegen auf den Daten von 251 Patienten, die im Zeitraum von 1975 bis 2002 in 29 verschiedenen Studienprotokollen mit experimentellen Substanzen behandelt wurden (Motzer et al. 2004).

Prognosemodell Heng-Kriterien

Speziell für einige neue zielgerichtete Therapien wurden in 2009 die Heng-Kriterien entwickelt, wobei Patienten unter Erstlinientherapie eingeschlossen waren (Heng et al. 2009). Dieses Modell basiert auf sechs Prognosefaktoren, die in Tabelle 3-C aufgeführt werden, und bildet aufgrund der Risikostratifizierung genauer als der MSKCC-Score das hohe und intermediäre Risiko ab (Heng et al. 2013). Hier wurde in der zugrundeliegenden Studie die mediane Überlebenszeit in der Gruppe ohne Risikofaktoren nicht erreicht (gute Prognose), betrug bei ein bis zwei Risikofaktoren 27 Monate (intermediäre Prognose) und bei drei bis sechs Risikofaktoren 8.8 Monate (schlechte Prognose) (Heng et al. 2009).

Die Heng-Kriterien wurden zunächst in 2013 extern validiert (Heng et al. 2013). In einer weiteren Validierung in 2015 wurde gezeigt, dass die Heng-Kriterien auch bei Patienten unter Zweitlinientherapie angewendet werden können (Ko et al. 2015). Im Vergleich zu dem MSKCC-Score mit drei Faktoren liefern die Heng-Kriterien eine bessere Risikoeinteilung und damit Prognoseabschätzung und sind zudem in Populationen validiert worden, die dem aktuellen klinischen Alltag besser entsprechen (Ko et al. 2015). Den Heng-Kriterien wird damit eine überlegene Prognosegenauigkeit zugeschrieben, weshalb sie ein wertvolles Instrument für den Klinikalltag darstellen (Bex 2015).

Die Abhängigkeit der Prognose von der Risikogruppe wird in Abbildung 3 beispielhaft für die Heng-Kriterien gezeigt. Darin wird die frühe Separation der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für die drei Risikogruppen bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom deutlich (Ko et al. 2015). Auch sind die längeren medianen Überlebenszeiten für Patienten mit niedrigem Risiko ersichtlich.

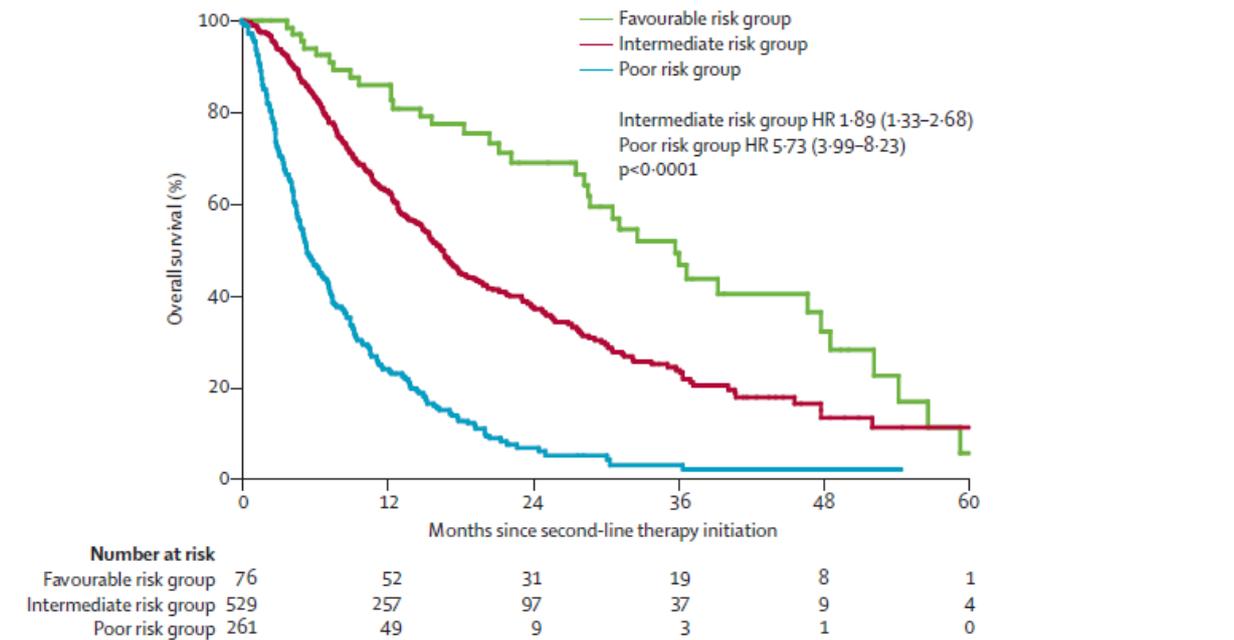


Abbildung 3: Abhängigkeit des Überlebens von der Risikogruppe.

Quelle: Ko et al. 2015

Symptomatik des Nierenzellkarzinoms

Das Frühstadium ist in der Regel symptomfrei, daher erfolgt die Diagnose meist zufällig bei einer Untersuchung mit bildgebenden Verfahren (EAU 2016; Escudier et al. 2014; Jayson und Sanders 1998). Bei fortgeschrittenen Stadien können folgende Symptome auftreten (Cohen und McGovern 2005; EAU 2016; Escudier et al. 2014): Hämaturie, Rücken- und Flankenschmerz, tast- und sichtbarer Flankentumor, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Anämie, Fieber und paraneoplastische Syndrome (Hormonbildung durch Tumorzellen). Nur ca. 5 - 10 % der Patienten zeigen die klassische Symptom-Befundtrias aus Flankenschmerz, Makrohämaturie und tastbarer abdominaler Raumforderung (EAU 2016; Jayson und Sanders 1998; Ng et al. 2008).

Diagnose des Nierenzellkarzinoms

Bisher gibt es in Deutschland keine systematische Krebsvorsorge für Nierenzellkarzinome (Krebsinformationsdienst 2016). In mindestens der Hälfte der Fälle (Cohen und McGovern 2005; Escudier et al. 2014) werden diese Tumoren zufällig entdeckt, wenn aus anderem Anlass Untersuchungen mit Ultraschall/Sonographie oder Computertomographie (CT) durchgeführt werden. Da die Anzahl dieser Zufallsbefunde wächst, werden immer mehr Tumoren in niedrigem Stadium gefunden (Jayson und Sanders 1998; Miller et al. 2015; Patard et al. 2002). Bei 14 % der Patienten werden bei der Diagnose bereits Fernmetastasen entdeckt (Günther und Wegener 2014).

In den deutschen und europäischen Leitlinien werden je nach Situation eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens und ggf. eine Biopsie zur Diagnostik empfohlen (EAU 2016; Escudier et al. 2014; Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Weitere bei einem Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom durchgeführte Untersuchungen sind eine Bildgebung des Thorax (Computertomographie oder Röntgen in

zwei Ebenen) und gegebenenfalls, z. B. bei Knochenschmerzen, eine Ganzkörperskelettszintigraphie (zum Ausschluss von Knochenmetastasierung). Eine Bildgebung des Schädels (MRT) zum Ausschluss von Hirnmetastasen ist vor allem bei metastasierten Tumoren bzw. entsprechender Symptomatik indiziert (Leitlinienprogramm Onkologie 2015).

Therapie des Nierenzellkarzinoms

Vom Status der Erkrankung, insbesondere dem Metastasierungsgrad, zum Zeitpunkt der Diagnose hängt ab, ob die Behandlung in kurativer oder nur in palliativer Absicht erfolgen kann. Falls bei Vorliegen einer limitierten Metastasierung eine Komplettresektion möglich ist, ist eine lokal-kurative Behandlung zu empfehlen. Im Fall von solitären Metastasen wird eine lokale Therapie empfohlen, wogegen deren Stellenwert bei multifokaler synchroner oder metachroner Metastasierung in mehreren Organsystemen unklar ist (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Weitere Details zur Therapie werden in 3.2.2 gegeben.

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Die Erkrankung an einem Nierentumor betrifft vor allem ältere Menschen. So liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen (RKI und GEKID 2015). Die höchste altersspezifische Erkrankungsrate wird bei Männern und Frauen im Alter von 75 – 79 Jahren erreicht (RKI und GEKID 2015). Die erblichen Nierentumoren entstehen eher im jüngeren Alter und gleich häufig bei beiden Geschlechtern (Choyke et al. 2003). Bei Männern werden fast doppelt so viele Neuerkrankungen und Sterbefälle wie bei Frauen beobachtet, wobei die Sterberate bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig ist (RKI und GEKID 2015). Weitere Details werden in 3.2.3 gegeben.

Charakterisierung der Zielpopulation

Neben anderen Indikationen ist Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie zugelassen (B-MS 2016a).

Ein Nierenzellkarzinom wird als „fortgeschrittenen“ bezeichnet, wenn aufgrund lokaler Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich ist und daher eine systemische Therapie indiziert ist. Da es sich hierbei um eine klinisch-therapeutische Definition von „fortgeschritten“ handelt, kann das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom streng genommen nicht direkt einem Stadium der Erkrankung zugeordnet werden. Jedoch wird davon ausgegangen, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom weitestgehend dem Stadium IV nach UICC entspricht, welches im Wesentlichen metastasierte Erkrankungen umfasst.

Unter einer „Vortherapie“ wird hier eine vorherige systemische Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung verstanden. Ob bereits eine nicht-systemische Behandlung in einem früheren Stadium der Erkrankung erfolgt ist, spielt demnach keine Rolle. Diese Auffassung entspricht auch dem Vorgehen des IQWiG im Fall von Ipilimumab, die sich auf eine Anfrage beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bezieht (IQWiG 2014).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Ziele der Behandlung beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

In früheren Stadien des Nierenzellkarzinoms zielt die Behandlung auf eine vollständige operative Entfernung des Primärtumors und evtl. vorhandener regionärer Lymphknotenmetastasen ab, womit eine Heilung erreicht werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Dagegen ist die Behandlung der fortgeschrittenen (im obigen Sinne) Erkrankung im Allgemeinen palliativ. Nur eine Minderheit der Patienten mit solitären, komplett resezierbaren Metastasen kann in diesem Stadium eine langfristige Tumorfreiheit erreichen.

Ziel der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und die Chance auf ein mögliches Langzeitüberleben in Verbindung mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Bisher konnte allerdings kein Wirkstoff einen signifikanten Vorteil beim medianen Gesamtüberleben sowie kein Langzeitüberleben bei vorbehandelten fortgeschrittenen Patienten zeigen.

Hauptsächlich kommt in diesem Stadium die medikamentöse Therapie mit zielgerichteten Substanzen zum Einsatz. Eine palliative Chemotherapie oder alleinige Zytokintherapie soll wegen der geringen Wirksamkeit nicht durchgeführt werden und ist letztendlich Sonder-situationen vorbehalten (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Seit 2006 vollzog sich ein Wechsel von der unspezifischen Immuntherapie mit Zytokinen zu Inhibitoren der Angiogenese und des mTOR-Signalwegs (Quinn und Lara 2015). Die verschiedenen Prozesse, welche bei Tumorerkrankungen eine Rolle spielen und daher als Ziele für molekulare Therapien in Frage kommen, werden in Modul 2 detaillierter beschrieben.

Aktuelle Behandlungsoptionen mit den seit 2006 zugelassenen Systemtherapien

Bei der Auswahl der Wirkstoffe innerhalb der zielgerichteten Systemtherapie wird nach Risikoprofil bzw. Prognose-Score und Therapielinie unterschieden. Für die Erstlinientherapie empfiehlt die deutsche interdisziplinär entwickelte S3-Leitlinie bei Patienten mit guter oder intermediärer Prognose die Wirkstoffe Sunitinib, Pazopanib oder die Kombination aus Bevacizumab und Interferon, während Patienten mit ungünstiger Prognose den Wirkstoff Temsirolimus erhalten sollen (Leitlinienprogramm Onkologie 2015).

Abhängig vom eingesetzten Wirkstoff werden verschiedene Empfehlungen für die Zweitlinientherapie gegeben. Nach Sunitinib (einem VEGFR-TKI) sollen Axitinib oder Everolimus eingesetzt werden, nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor (also einem VEGFR-TKI einschließlich Sunitinib und Pazopanib oder Bevacizumab) soll Everolimus (ein mTOR-Inhibitor) eingesetzt werden, und nach Versagen von Temsirolimus (einem mTOR-Inhibitor) kann ein TKI eingesetzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2015).

Erfolge der seit 2006 zugelassenen Systemtherapien beim vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Es hat sich gezeigt, dass die bereits zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe auch bei vorbehandelten Patienten zu längeren stabilen Erkrankungsphasen und längerer Lebenserwartung von Median über 2 Jahren führen können (Miller et al. 2015).

Insgesamt haben Everolimus und antiangiogenetische Ansätze die therapeutische Landschaft verändert, dennoch werden diese Therapien nur mit einem eingeschränkten Gesamtüberleben assoziiert (Motzer et al. 2015): Bei den meisten aktuellen Therapien wurde ein verlängertes progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) beobachtet, und es zeigte sich im historischen Vergleich – unter Betrachtung von nicht vorbehandelten Patienten – eine Verbesserung des Überlebens von 13 Monaten (Coppin et al. 2008) aus der Zytokin-Ära auf nun 29 Monate (Motzer et al. 2013) in den aktuellen Studien. Auch wenn sich das Gesamtüberleben im historischen Vergleich verbessert hat, stagniert die Überlebenserwartung in klinischen Studien. Eine Verbesserung über die 30-Monats-Marke hinaus (gemessen ab dem Beginn der Erstlinienbehandlung) ist mit den zugelassenen Optionen nicht erzielt worden, dies zeigt die Ausschöpfung der aktuell verfügbaren Mittel an. Ein weiterer Schritt ist nur durch die Entwicklung neuer Wirkmechanismen zu erwarten (Grünwald und Merseburger 2013).

Therapeutischer Bedarf beim vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Da die anfangs genannten Therapieziele, insbesondere die Verbesserung des Gesamtüberlebens, bisher also nicht bzw. nur unzulänglich erreicht werden, besteht ein Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, möglichst verbunden mit langfristigem Ansprechen oder langanhaltenden Remissionen (Bedke et al. 2015) bei guter gesundheitsbezogener Lebensqualität. Dies erwartet man von den neuen aktiven Immuntherapien. Dazu zählt die Blockade von immunologischen Checkpoints, wobei die PD-1/PD-L1-Achse eine Vorreiterrolle spielt (Bedke et al. 2015).

Stellenwert von Nivolumab

Mit Nivolumab wurde erstmals eine Therapie mit einer immunonkologischen Substanz in der Indikation Nierenzellkarzinom zugelassen (siehe Modul 2 für eine Erläuterung des Wirkprinzips). Immuntherapeutische Ansätze sind für die Behandlung von immunogenen Tumoren, wie dem Nierenzellkarzinom, besonders vielversprechend, wie die Ergebnisse der randomisierten Phase III-Studie CA209-025 zeigen, die zur Zulassung von Nivolumab in der besagten Indikation geführt hat (siehe Modul 4). Aufgrund dieser Studie hat die EAU in ihrer kürzlich aktualisierten Leitlinie eine Empfehlung mit dem höchsten Grad (A) für Nivolumab aufgenommen (EAU 2016): Nivolumab wird nachdrücklich empfohlen für Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom, die nach einer oder zwei Linien mit einer gegen VEGF gerichteter Therapie progredieren, auf Grundlage eines OS-Vorteils gegenüber Everolimus.

Im Vergleich zu Everolimus hat Nivolumab eine bisher nicht erreichte, statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei vorbehandelten Patienten mit Nierenzellkarzinom gezeigt (Motzer et al. 2015). Der Überlebensvorteil ist konsistent über präspezifizierte Subgruppen und unabhängig von der PD-L1-Expression (Motzer et al. 2015). Konkret verbesserte sich die mediane Gesamtüberlebenszeit von 19,6 Monaten im Everolimus-Arm auf 25,0 Monate im Nivolumab-Arm, das mittlere progressionsfreie Überleben verbesserte sich von 4,4 Monaten auf 4,6 Monate. Damit ging eine klinisch relevante Reduktion des

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

Sterberisikos um 27 % einher. Weiterhin konnten eine höhere Tumorresponse-Rate (25 % vs. 5 %), eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität sowie ein geringeres Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen (19 % vs. 37 %) gezeigt werden.

Die bisherigen Optionen zur zielgerichteten systemischen Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms umfassen Wirkstoffe zur Inhibition von VEGF-Rezeptoren, gegen zirkulierendes VEGF gerichtete Antikörper sowie mTOR-Inhibitoren. Mit Nivolumab wird das Spektrum um die neue Wirkstoffklasse der Checkpoint-Inhibitoren erweitert, so dass neben der erstmalig nachgewiesenen signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens bei vorbehandelten Patienten nun auch eine zusätzliche Option mit einem neuen Wirkansatz im Rahmen der Sequenztherapie zur Verfügung steht. In Modul 2 werden die Wirkmechanismen der im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe genauer beschrieben.

Abbildung 4 zeigt mögliche künftige Therapiesequenzen seit Vorliegen der Studiendaten der CA209-025 zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms, die von der European Association of Urology (EAU) für Patienten nach Versagen von VEGF-Inhibitoren empfohlen werden (EAU 2016; Powles et al. 2016).

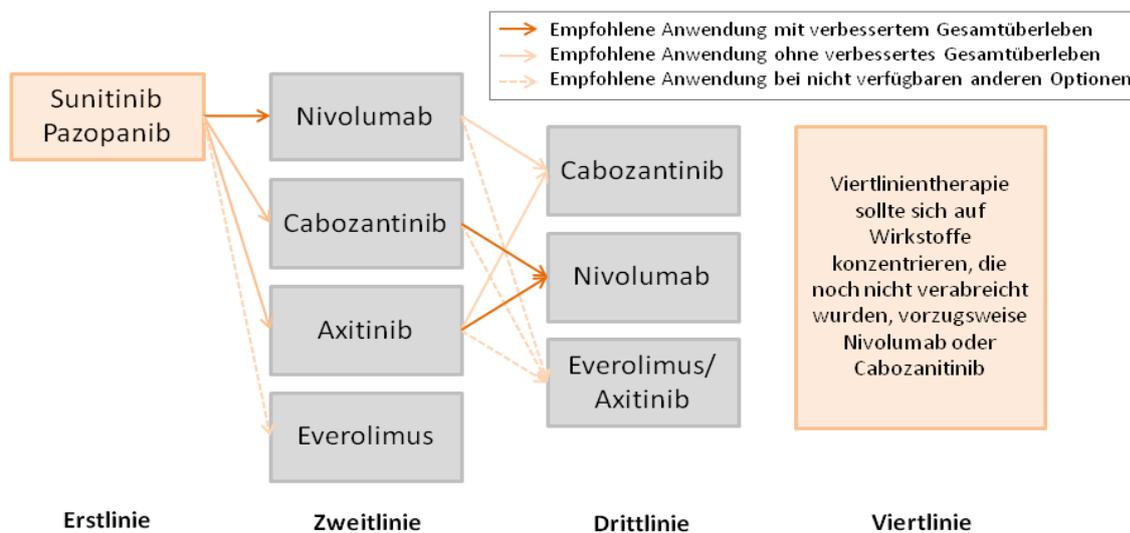


Abbildung 4: Empfohlene Therapiesequenzen nach Versagen von VEGF-Inhibitoren

Quelle: Eigene Darstellung nach Powles et al. 2016 und EAU 2016.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Für vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom sind keine bundesweiten epidemiologischen Daten verfügbar. Daher werden im Folgenden die Inzidenz und Prävalenz für die Gesamtheit der Nierenkarzinome, also alle Erkrankungen an bösartigen Neubildungen der Niere (ICD-10 C64), herangezogen und anschließend auf Erkrankungen an Nierenzellkarzinomen eingegrenzt. Nierenzellkarzinome machen anerkannter Maßen schätzungsweise 90 % aller Nierenkarzinome (ICD-10 C64) aus (RKI und GEKID 2015).

Die Darstellung von Inzidenz und Prävalenz erfolgt in Anlehnung an den Bericht „Krebs in Deutschland 2011/2012“ (RKI und GEKID 2015), der gemeinsam vom Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) herausgegeben wird. Insbesondere wird für die Prävalenz zunächst ebenfalls eine Periode von 5 Jahren gewählt, um die Vergleichbarkeit mit anderen Publikationen über Krebs zu gewährleisten. Ein weiterer Bericht zur Inzidenz ist der „GEKID-Atlas“ (GEKID 2015a), der hier ebenfalls herangezogen wird. Für die Berechnungen von Inzidenz und Prävalenz werden die Zahlenwerte aus mehreren Datenbankabfragen beim Zentrum für Krebsdaten (ZfKD) im RKI (Datenstand 17.12.2015) (ZfKD 2015a, 2015b, 2015c, 2015d) und aus der von der GEKID zur Verfügung gestellten Tabelle zum GEKID-Atlas (Datenstand Dezember 2014) (GEKID 2015c) genutzt. Diese Datenquellen gelten als repräsentativ. So decken die GEKID-Daten beispielsweise etwa 46 % der deutschen Gesamtbevölkerung ab (GEKID 2015b). Im späteren Abschnitt 3.2.4 zur Abschätzung der Zielpopulationsgröße gemäß dem Anwendungsgebiet werden weitere Quellen herangezogen, um Daten zu Krankheitsstadien und Behandlungssituation zu erhalten.

Inzidenz des Nierenzellkarzinoms in Deutschland

Die Inzidenz wird anhand der Anzahl an Neuerkrankungen (Fallzahlen) dargestellt. Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland laut den gemittelten Daten von ZfKD und GEKID 9.490 Männer und 5.600 Frauen an einem Nierenkarzinom (ICD-10 C64), also insgesamt 15.090 Personen (Mittelwerte laut Tabelle 3-D). Damit beträgt der Anteil der Nierenkarzinome an allen Krebsneuerkrankungen 3,8 % bei Männern und 2,4 % bei Frauen (RKI und GEKID 2015). Bezüglich der Unterschiede zwischen den Geschlechtern fällt vor allem die höhere Erkrankungsrate bei Männern auf. Die Zahlen aus den Datenbanken von ZfKD (ZfKD 2015b) und GEKID (GEKID 2015c) sind in Tabelle 3-D dargestellt, ebenso wie deren Mittelwert und die Zahlen aus dem gemeinsamen Bericht (RKI und GEKID 2015) als Vergleich.

Tabelle 3-D: Spanne für die Inzidenz aller Nierenkarzinome im Jahr 2012 (ICD-10 C64)

Quelle	Gesamt	Männer	Frauen
ZfKD-Datenbank	15.036	9.502	5.534
GEKID-Datenbank	15.142	9.477	5.665
Mittelwert aus ZfKD und GEKID	15.090	9.490	5.600
Bericht „Krebs in Deutschland“	15.030	9.500	5.530

Quellen: Datenbankabfragen (GEKID 2015c; ZfKD 2015b), Gemeinsamer Bericht „Krebs in Deutschland 2011/2012“ (RKI und GEKID 2015)

Der jeweils niedrigste und höchste Wert pro Geschlecht wird als Unter- und Obergrenze einer Spanne angesehen, welche die Unsicherheit der Angaben beschreibt. Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms ergibt sich durch Berücksichtigung des Anteils von 90 % an allen Nierenkarzinomen (ICD-10 C64). Die Spanne hierfür ist in Tabelle 3-E dargestellt.

Tabelle 3-E: Spanne für die Inzidenz von Nierenzellkarzinomen im Jahr 2012

Spanne	Gesamt	Männer	Frauen
Untergrenze	13.510	8.529	4.981
Mittelwert	13.581	8.541	5.040
Obergrenze	13.651	8.552	5.099

Quellen: Eigene Berechnungen basierend auf den Daten in Tabelle 3-D. Zunächst getrennt für Männer und Frauen Anwendung des Faktors 0,9 zur Darstellung des Nierenzellkarzinoms, anschließend Addition zur Gesamtzahl.

Altersspezifische Unterschiede in der Inzidenz

Das mittlere Erkrankungsalter beim Nierenkarzinom ist 68 Jahre für Männer und 72 Jahre für Frauen (RKI und GEKID 2015). Die Verteilung der Neuerkrankungen auf verschiedene Altersgruppen (B-MS 2016b) ist in Abbildung 5 und Tabelle 3-F dargestellt. Dabei wurden Mittelwerte der Zahlen für das Nierenkarzinom (ICD-10 C64) aus den Datenbanken von ZfKD und GEKID verwendet (GEKID 2015c; ZfKD 2015a) und davon 90 % berechnet, um Zahlen für das Nierenzellkarzinom zu erhalten.

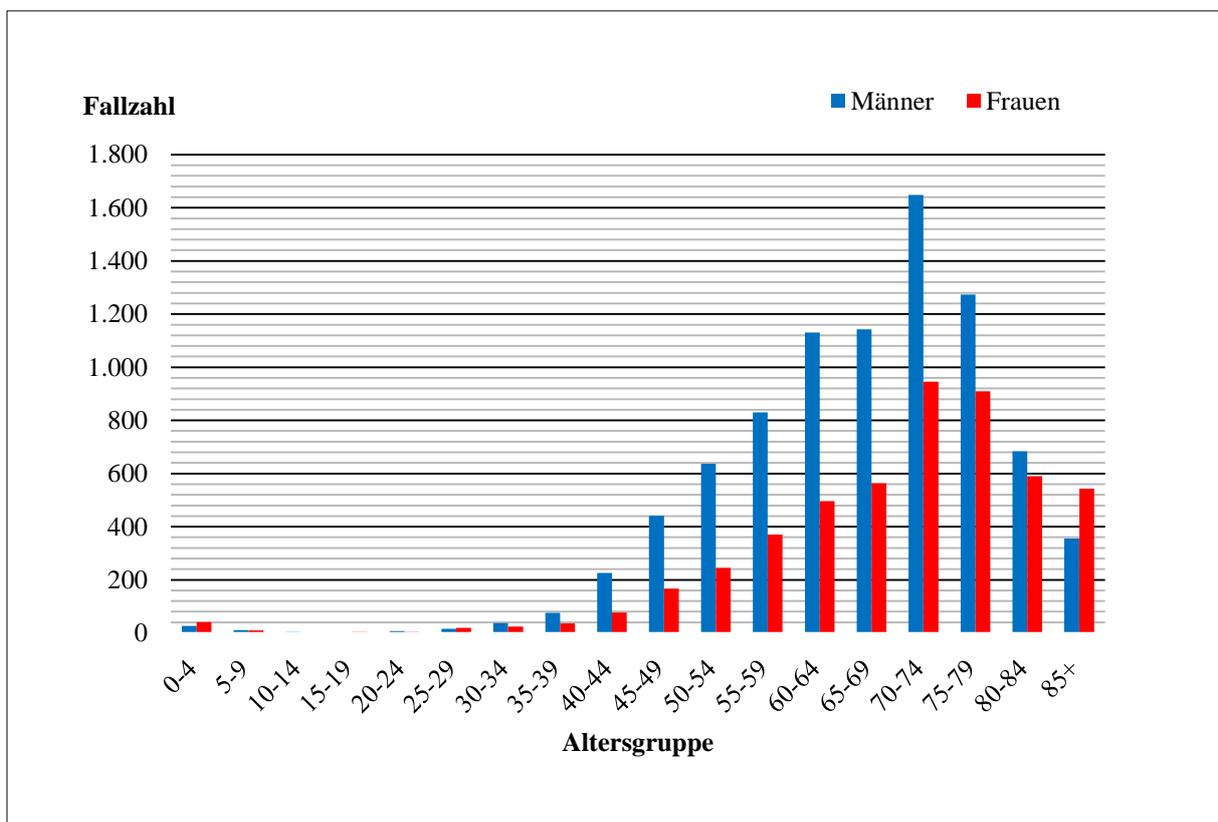


Abbildung 5: Inzidenz für Nierenzellkarzinome nach Altersgruppen

Quelle: Eigene Darstellung (B-MS 2016b) von gemittelten Fallzahlen aus zwei Datensätzen (GEKID 2015c; ZfKD 2015a) in Anlehnung an den Bericht „Krebs in Deutschland“ (RKI und GEKID 2015).

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

Es ist zunächst ein Anstieg der Neuerkrankungen mit dem Alter zu beobachten, wobei die höchste altersspezifische Fallzahl bei Männern und Frauen im Alter von 70 – 74 Jahren erreicht wird. Bei Männern sinkt die Fallzahl mit höherem Alter deutlich stärker als bei Frauen, so dass in der Altersgruppe von 80 – 84 Jahren ähnliche Neuerkrankungszahlen bei beiden Geschlechtern erreicht werden.

Tabelle 3-F: Inzidenz von Nierenzellkarzinomen im Jahr 2012 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Gesamt	Männer	Frauen
0 – 4	67 (60-72) ^a	26 (20-31)	41 (40-41)
5 – 9	21 (18-24)	11 (10-12)	10 (8-12)
10 – 14	6 ^b	4	2
15 – 19	6	2	4
20 – 24	11 (10-11)	7 (6-7)	4
25 – 29	35 (31-37)	16 (14-17)	19 (17-20)
30 – 34	61 (55-65)	37 (33-40)	24 (22-25)
35 – 39	112 (107-116)	76 (72-80)	36 (35-36)
40 – 44	303 (283-322)	226 (216-236)	77 (67-86)
45 – 49	608 (589-627)	441 (426-456)	167 (163-171)
50 – 54	882 (871-892)	637 (628-645)	245 (243-247)
55 – 59	1.200 (1.185-1.213)	830 (827-832)	370 (358-381)
60 – 64	1.627 (1.598-1.655)	1.131 (1.109-1.152)	496 (489-503)
65 – 69	1.707 (1.700-1.712)	1.143 (1.137-1.148)	564 (563-564)
70 – 74	2.593 (2.548-2.636)	1.648 (1.626-1.669)	945 (922-967)
75 – 79	2.182 (2.144-2.219)	1.273 (1.265-1.281)	909 (879-938)
80 – 84	1.274 (1.215-1.332)	684 (646-722)	590 (569-610)
85 +	899 (868-928)	356 (346-365)	543 (522-563)

a: Der jeweils erste Wert ist der Mittelwert, die beiden Werte in der Klammer sind Unter- und Obergrenze.

b: Sofern nur ein Wert angegeben ist, wurden nur GEKID-Daten verwendet, weil in den ZfKD-Daten für diese Gruppe lediglich die Angabe <5 enthalten ist.

Quelle: Eigene Berechnungen (B-MS 2016b) basierend auf den Daten aus den GEKID- und ZfKD-Datenbanken (GEKID 2015c; ZfKD 2015a), dabei zuerst Anwendung des Faktors 0,9 zur Darstellung des Nierenzellkarzinoms, dann Berechnung der Spanne und des Mittelwerts pro Geschlecht und zuletzt Addition der Werte für die Gesamtzahl pro Altersgruppe.

Die Daten zur Altersabhängigkeit zeigen, dass der Anteil an Kindern und Jugendlichen in der Patientenpopulation vernachlässigbar klein ist. Gemäß der Daten in Tabelle 3-F liegt der Anteil der 0- bis 19-Jährigen an allen Patienten bei 0,7 %. Daher können Abschätzungen für die gesamte Bevölkerung solchen für Erwachsene gleichgesetzt werden.

Prävalenz des Nierenzellkarzinoms in Deutschland

Die Prävalenz wird als Fallzahl für die Anzahl der Erkrankten am Ende eines Jahres, die in den letzten 5 Jahren diagnostiziert wurden, dargestellt. Dieser Zeitraum für die Prävalenz ist z. B. im Bericht „Krebs in Deutschland 2011/2012“ üblich (RKI und GEKID 2015). Laut der aktuellsten Angaben waren in 2011 bzw. 2012 in Deutschland 34.178 bzw. 35.800 Männer und 21.705 bzw. 21.900 Frauen am Nierenkarzinom erkrankt, also insgesamt 55.883 bzw. 57.700 Personen. Die GEKID-Datenbank enthält hierfür keine Zahlen, daher wird hier der Mittelwert aus den jeweils neuesten Angaben in der Datenbank vom ZfKD (für 2011) (ZfKD 2015d) und dem Bericht „Krebs in Deutschland 2011/2012“ (für 2012) (RKI und GEKID 2015) berechnet und in Tabelle 3-G dargestellt.

Tabelle 3-G: Spanne für die 5-Jahres-Prävalenz aller Nierenkarzinome 2011/2012 (ICD-10 C64)

Quelle	Gesamt	Männer	Frauen
Bericht „Krebs in Deutschland“ ^a	57.700	35.800	21.900
ZfKD-Datenbank ^b	55.883	34.178	21.705
a: Daten für 2012 b: Daten für 2011			

Quellen: Gemeinsamer Bericht „Krebs in Deutschland 2011/2012“ (RKI und GEKID 2015), Datenbankabfrage (ZfKD 2015d)

Die Spanne für die 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms ergibt sich durch Berücksichtigung des Anteils von 90 % an allen Nierenkarzinomen (ICD-10 C64) und wird in Tabelle 3-H gezeigt.

Tabelle 3-H: Spanne für die 5-Jahres-Prävalenz von Nierenzellkarzinomen 2011/2012

Quelle	Gesamt	Männer	Frauen
Bericht „Krebs in Deutschland“ ^a	51.930	32.220	19.710
ZfKD-Datenbank ^b	50.295	30.760	19.535
a: Daten für 2012 b: Daten für 2011			

Quelle: Eigene Berechnungen basierend auf den Daten in Tabelle 3-G. Zunächst getrennt für Männer und Frauen Anwendung des Faktors 0,9 zur Darstellung des Nierenzellkarzinoms, anschließend Addition zur Gesamtzahl.

Altersspezifische Unterschiede in der 5-Jahres-Prävalenz

Die Verteilung der 5-Jahres-Prävalenz auf verschiedene Altersgruppen (B-MS 2016b) ist in Abbildung 6 und Tabelle 3-I dargestellt. Dabei wurden die Zahlen für das Nierenkarzinom (ICD-10 C64) aus der Datenbank vom ZfKD verwendet (ZfKD 2015a) und davon 90 % für den Anteil der Nierenzellkarzinome berechnet.

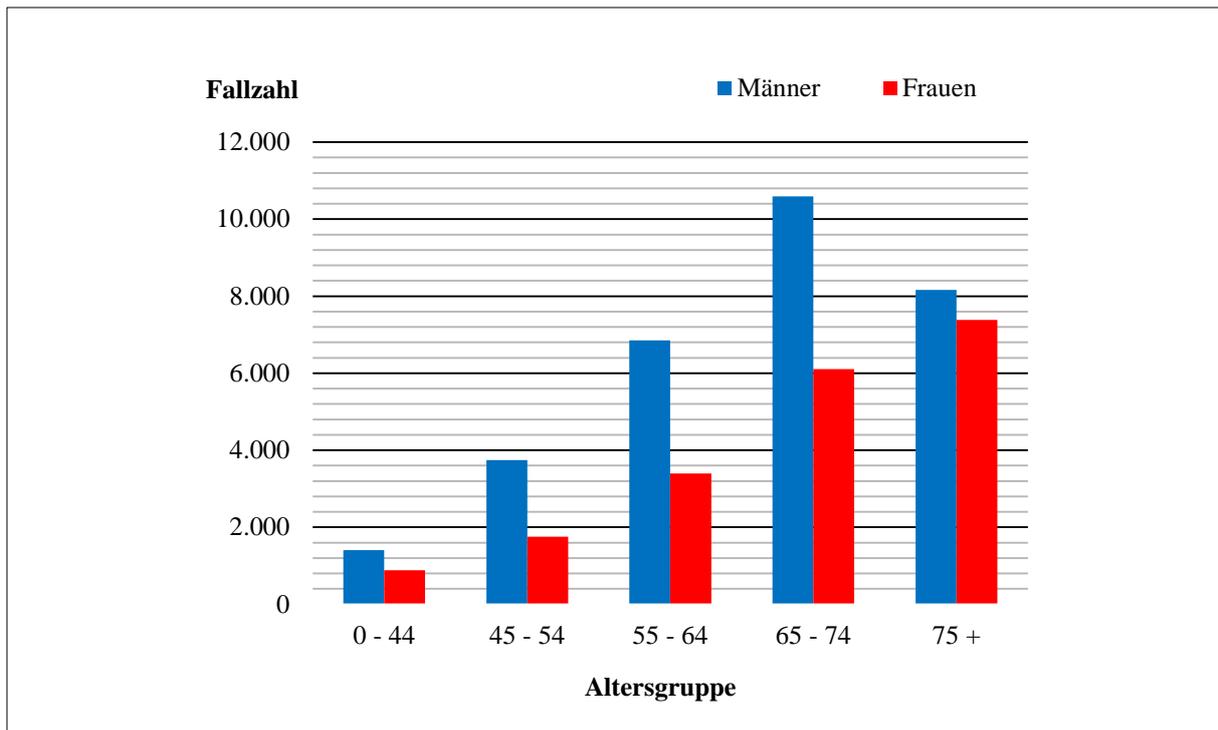


Abbildung 6: 5-Jahres-Prävalenz für Nierenzellkarzinome nach Altersgruppen

Quelle: Eigene Darstellung (B-MS 2016b) von Fallzahlen aus einem Datensatz (ZfKD 2015a) in Analogie zum Bericht „Krebs in Deutschland“ (RKI und GEKID 2015).

Die 5-Jahres-Prävalenz steigt mit dem Alter an. Die höchste Prävalenz bei Frauen wird in der Altersklasse ab 75 Jahren erreicht, während bei Männern die höchste Prävalenz in der Altersklasse der 65- bis 74-Jährigen beobachtet wird.

Tabelle 3-I: 5-Jahres-Prävalenz von Nierenzellkarzinomen im Jahr 2011 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Gesamt	Männer	Frauen
0 – 44	2.295	1.410	885
45 – 54	5.498	3.740	1.758
55 – 64	10.249	6.850	3.399
65 – 74	16.702	10.594	6.108
75 +	15.551	8.166	7.385

Quelle: Eigene Berechnungen (B-MS 2016b) basierend auf Daten aus der ZfKD-Datenbank (ZfKD 2015c) und Anwendung des Faktors 0,9 zur Darstellung des Nierenzellkarzinoms.

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

Die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz wird geschätzt, anhand des Verlaufs der jeweiligen Fallzahlen in den letzten 5 Jahren, für die Daten vorhanden sind. Insbesondere wird dabei ein linearer Zusammenhang angenommen, so dass eine Extrapolation mittels einer

linearen Regressionsgleichung möglich ist. Die Prognose erfolgt unter der Annahme, dass der Anteil der Nierenzellkarzinome an allen Nierenkarzinomen konstant bleibt.

Prognose der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung kann ein leichter Anstieg der Inzidenz der Erkrankung am Nierenzellkarzinom erwartet werden. Ebenso könnten die vorherrschenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 3.2.1) und eine bessere Erkennung und frühere Diagnose zu mehr Neuerkrankungen führen (Chow und Devesa 2008).

Während die altersstandardisierten Erkrankungsraten seit Ende der 1990er Jahre für beide Geschlechter auf einem konstanten Niveau liegen, wurde bei Männern eine Zunahme und bei Frauen seit 2009 eine Abnahme der Zahl der Neuerkrankungen beobachtet (RKI und GEKID 2015). Für eine Abschätzung der Inzidenz im aktuellen Jahr und in den nächsten 5 Jahren werden hier die Werte aus den Datenbanken von ZfKD und GEKID herangezogen (GEKID 2015c; ZfKD 2015b), wobei jeweils die Daten aus den letzten 5 verfügbaren Jahren verwendet werden. In diesem Zeitraum (2008 - 2012) standen bereits zielgerichtete Wirkstoffe zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zur Verfügung. Die beobachteten Werte aus den beiden Datenquellen sind in Tabelle 3-J dargestellt. In den folgenden Berechnungen wird in Variante 1 die Prognose auf Basis der ZfKD-Daten erstellt und in Variante 2 die Prognose auf Basis der GEKID-Daten (B-MS 2016c).

Tabelle 3-J: Beobachtete Inzidenz von Nierenzellkarzinomen (2008 – 2012)

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
<i>ZfKD-Daten multipliziert mit 0,9 (für Variante 1)</i>			
2008	13.348	8.200	5.148
2009	13.730	8.445	5.285
2010	13.644	8.427	5.217
2011	13.435	8.390	5.045
2012	13.533	8.552	4.981
<i>GEKID-Daten multipliziert mit 0,9 (für Variante 2)</i>			
2008	13.946	8.521	5.425
2009	14.330	8.781	5.549
2010	14.315	8.830	5.485
2011	13.619	8.551	5.068
2012	13.628	8.529	5.099

Quelle: Eigene Darstellung (B-MS 2016c) der Daten aus den GEKID- und ZfKD-Datenbanken (GEKID 2015c; ZfKD 2015b), dabei zunächst Anwendung des Faktors 0,9 auf die Werte für Männer und Frauen zur Darstellung des Nierenzellkarzinoms und anschließend Addition zur Gesamtsumme.

Variante 1 der Inzidenzprognose: ZfKD-Daten

Aus der Datenbankabfrage beim ZfKD werden die beobachteten Fallzahlen für die Neuerkrankungen an Nierenkarzinom (ICD-10 C64) in den Jahren 2008 bis 2012 getrennt nach Geschlecht extrahiert (ZfKD 2015b), zur Darstellung des Nierenzellkarzinoms mit 0,9

multipliziert und dann jeweils einer linearen Regression zugrunde gelegt (B-MS 2016c). Die Werte vom ZfKD werden im oberen Teil der Tabelle 3-J dargestellt. Der angenommene lineare Zusammenhang wird durch die folgenden Regressionsgleichungen beschrieben, wobei x das Jahr und y die Anzahl der Neuerkrankungen bezeichnet:

$$\text{Männer: } y = 64,9 x - 122.046 \quad (R^2 = 0,6390)$$

$$\text{Frauen: } y = -57,4 x + 120.509 \quad (R^2 = 0,5383)$$

In Klammern ist das jeweilige Bestimmtheitsmaß angegeben. Mit Hilfe dieser Gleichungen werden die zu erwartenden Fallzahlen für die Jahre 2015 bis 2021 prognostiziert.

Variante 2 der Inzidenzprognose: GEKID-Daten

Diese Prognose wird analog zur ersten Variante durchgeführt, wobei nun die beobachteten Fallzahlen für 2008 bis 2012 aus der Datenbankabfrage bei der GEKID extrahiert (GEKID 2015c) verwendet werden (B-MS 2016c). Es ergeben sich folgende Regressionsgleichungen:

$$\text{Männer: } y = -21,4 x + 51.656 \quad (R^2 = 0,0507)$$

$$\text{Frauen: } y = -113,3 x + 233.058 \quad (R^2 = 0,6327)$$

Mit Hilfe dieser Gleichungen werden die zu erwartenden Fallzahlen für die Jahre 2015 bis 2021 prognostiziert.

Ergebnisse der Prognose der Inzidenz

Die Ergebnisse der beiden vorgestellten Varianten werden kombiniert, indem die Spanne der prognostizierten Inzidenz separat für jedes Jahr herangezogen und der jeweilige Mittelwert berechnet wird. Die prognostizierten Werte werden in Tabelle 3-K zusammengefasst.

Tabelle 3-K: Prognostizierte Inzidenz von Nierenzellkarzinomen (2015 – 2021)

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
<i>Variante 1 der Inzidenzprognose</i>			
2015	13.576	8.728	4.848
2016	13.583	8.792	4.791
2017	13.590	8.857	4.733
2018	13.598	8.922	4.676
2019	13.605	8.987	4.618
2020	13.613	9.052	4.561
2021	13.621	9.117	4.504
<i>Variante 2 der Inzidenzprognose</i>			
2015	13.294	8.535	4.759
2016	13.159	8.514	4.645
2017	13.024	8.492	4.532
2018	12.890	8.471	4.419
2019	12.754	8.449	4.305
2020	12.620	8.428	4.192
2021	12.486	8.407	4.079
<i>Mittelwerte aus den Inzidenzprognosen</i>			
2015	13.434	8.631	4.803
2016	13.371	8.653	4.718
2017	13.308	8.675	4.633
2018	13.244	8.697	4.547
2019	13.180	8.718	4.462
2020	13.117	8.740	4.377
2021	13.053	8.762	4.291

Quelle: Eigene Berechnungen (B-MS 2016c) basierend auf Daten in Tabelle 3-J, dabei zunächst Extrapolation mittels linearer Regression getrennt für Männer und Frauen und dann Addition zur Gesamtsumme. Anschließend Mittelung pro Jahr, wobei zunächst getrennt für Männer und Frauen gemittelt und dann zur Gesamtsumme addiert wird.

Als Vergleich können die für 2016 prognostizierten Werte aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2011/2012“ herangezogen werden (RKI und GEKID 2015). Unter Berücksichtigung des Anteils von 90 % aller Nierenkarzinome (ICD-10 C64) zur Darstellung der Nierenzellkarzinome ergeben sich daraus 8.653 Männer und 4.718 Frauen, die 2016 am Nierenzellkarzinom erkrankten, also insgesamt 13.371 Personen. Dies liegt oberhalb der auf der besten verfügbaren Evidenz basierenden Prognose, was deren Limitation veranschaulicht.

Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms

Die Erfolge der zielgerichteten sowie der nun zugelassen immunonkologischen Therapie bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms könnten zu einem Anstieg der Prävalenz in den nächsten Jahren führen. Insbesondere die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Nivolumab würde diesen Effekt weiter verstärken.

Für eine Abschätzung der 5-Jahres-Prävalenz im aktuellen Jahr, im Vorjahr und in den nächsten 5 Jahren werden hier Daten aus der Datenbank vom ZfKD (bis 2011) herangezogen (ZfKD 2015d), wobei analog zur Prognose der Inzidenz die Werte aus den letzten 5 verfügbaren Jahren verwendet werden. In diesem Zeitraum (2007 – 2011) wurden bereits die neuen zielgerichteten Therapien beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom eingesetzt. Die beobachteten Werte sind in Tabelle 3-L dargestellt.

Tabelle 3-L: Beobachtete 5-Jahres-Prävalenz von Nierenzellkarzinomen (2007 - 2011)

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
2007	47.232	29.129	18.103
2008	48.334	29.745	18.589
2009	49.321	30.218	19.103
2010	50.034	30.513	19.521
2011	50.295	30.760	19.535

Quelle: Eigene Darstellung (B-MS 2016c) der Daten aus der ZfKD-Datenbank (ZfKD 2015d), dabei zunächst Anwendung des Faktors 0,9 auf die Werte für Männer und Frauen zur Darstellung des Nierenzellkarzinoms und anschließend Addition zur Gesamtsumme.

Aus der Datenbankabfrage beim ZfKD werden die Fallzahlen für die 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2007 bis 2011 getrennt nach Geschlecht extrahiert und analog zur Inzidenz einer linearen Regression zugrunde gelegt (B-MS 2016c). Der angenommene lineare Zusammenhang wird durch die folgenden Regressionsgleichungen beschrieben, wobei x das Jahr und y die Anzahl der prävalenten Patienten bezeichnet:

$$\text{Männer: } y = 403,0 x - 779.554 \text{ (R}^2 = 0,9637\text{)}$$

$$\text{Frauen: } y = 379,6 x - 743.646 \text{ (R}^2 = 0,9373\text{)}$$

In Klammern ist das jeweilige Bestimmtheitsmaß angegeben. Mit Hilfe dieser Gleichungen werden die zu erwartenden Fallzahlen für die Jahre 2015 bis 2021 prognostiziert. Die so vorhergesagten Werte werden in Tabelle 3-M zusammengefasst.

Tabelle 3-M: Prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von Nierenzellkarzinomen (2015 – 2021)

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
2015	53.739	32.491	21.248
2016	54.522	32.894	21.628
2017	55.304	33.297	22.007
2018	56.087	33.700	22.387
2019	56.869	34.103	22.766
2020	57.652	34.506	23.146
2021	58.435	34.909	23.526

Quelle: Eigene Berechnungen (B-MS 2016c) basierend auf Daten in Tabelle 3-L, dabei zunächst Extrapolation mittels linearer Regression getrennt für Männer und Frauen und dann Addition zur Gesamtsumme.

Der Bericht „Krebs in Deutschland 2011/2012“ (RKI und GEKID 2015) enthält zur Prävalenz keine Prognose, die als Vergleich herangezogen werden könnte.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nivolumab	2.807 (1.516 – 4.273)	2.431 (1.313 – 3.700)

Für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV wurde eine aktualisierte Version der geforderten Quelle vom März 2016 herangezogen:

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2016.pdf.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet sind erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom nach Vortherapie, wobei diese Zielpopulation gemäß der Definitionen des G-BA zur ZVT in zwei Teilpopulationen (D1 und D2) in Abhängigkeit von der Art der Vortherapie (antiangiogenetisch bzw. Temsirolimus) zu unterteilen ist (siehe Abschnitt 3.1.1).

Im Anwendungsgebiet werden unter Patienten mit „fortgeschrittenem“ Nierenzellkarzinom diejenigen Patienten verstanden, für die aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich ist und daher eine systemische Therapie indiziert ist (siehe Abschnitt 3.1.2).

Da es sich hierbei um eine klinisch-therapeutische Definition von „fortgeschritten“ handelt, kann das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom streng genommen nicht direkt einem Stadium der Erkrankung zugeordnet werden. Jedoch wird davon ausgegangen, dass fortgeschrittene Patienten weitestgehend dem Stadium IV nach UICC entsprechen, welches nahezu ausschließlich metastasierte Erkrankungen umfasst.

Unter einer „Vortherapie“ wird eine vorhergegangene systemische Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung verstanden. Ob bereits eine nicht-systemische Behandlung in einem früheren Stadium der Erkrankung erfolgt ist, spielt demnach keine Rolle.

Gemäß der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapien ist ferner zu unterscheiden, ob die systemische Vortherapie mit einer antiangiogenetischen Substanz oder Temsirolimus durchgeführt wurde.

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

Daten und Methode zur Ableitung der Zielpopulation (2 Teilpopulationen)

Ausgehend von der Größe der Patientenpopulation mit einem Nierenzellkarzinom wird die Größe der Zielpopulation wie in Abbildung 7 illustriert schrittweise bestimmt. Tabelle 3-Q fasst die Quantifizierung zusammen. Konzeptionell entspricht dieser Ansatz dem Vorgehen im Dossier zur Nutzenbewertung von Axitinib (Pfizer Pharma GmbH 2012), wobei sich B-MS bemüht, die Anregungen des IQWiG bezüglich der Details (IQWiG 2012) umzusetzen.

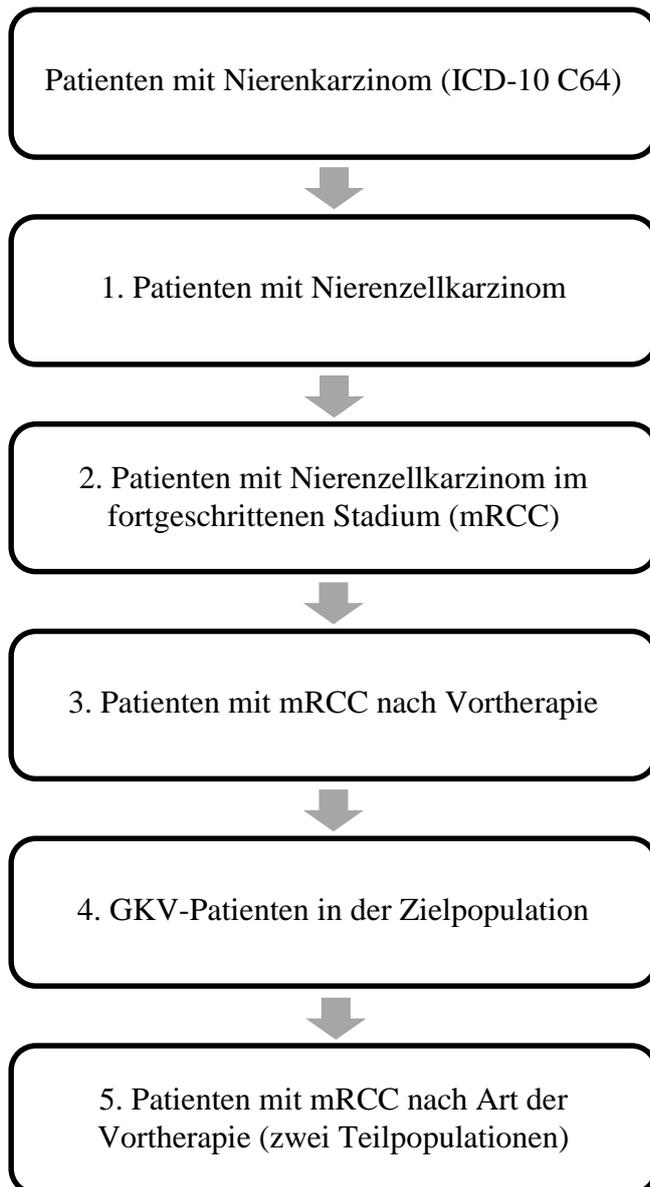


Abbildung 7: Ableitung der Zielpopulation (zwei Teilpopulationen) in fünf Schritten

Quelle: Eigene Darstellung.

Während im zweiten Schritt der Berechnung eine gewisse Unsicherheit bei der Abschätzung des relevanten Anteils vorliegt, sind Schritte 1, 3, 4 und 5 besser bestimmbar, da hierzu direkt verwertbare Daten vorliegen. Im Folgenden wird die Datenlage zu den einzelnen Schritten im Detail diskutiert.

1. Schritt: Anteil der Patienten mit Nierenzellkarzinom

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Gesamtheit der Patienten mit Nierenkarzinom, also mit der Diagnose ICD-10 C64, abgeleitet. Hierfür liegen epidemiologische Daten vor (siehe Abschnitt 3.2.3). Insbesondere sind die Inzidenz und verschiedene Prävalenzen bekannt, die jeweils über die betrachteten Jahre hinweg sehr stabil waren (GEKID 2015a, ZfKD 2015b, 2015d) (siehe Abschnitt 3.2.3). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der aktuell Erkrankten auch mit der Inzidenz alleine gut abgebildet werden könnte. Dennoch erfolgt im Folgenden eine Mischkalkulation gemäß der Empfehlung des IQWiG, welche die 1-Jahres-

Prävalenz mit einschließt, um die Anzahl der in Verlauf des Jahres Erkrankten zu erfassen. Als Untergrenze wird dabei die Inzidenz für das aktuelle Jahr angenommen, als Obergrenze wird die Summe aus der 1-Jahres-Prävalenz für das Vorjahr und der Inzidenz für das aktuelle Jahr angenommen. Der Mittelwert aus unterer und oberer Grenze dient als Basiswert.

In diesem ersten Schritt zur Ableitung der Zielpopulation wird der Anteil der Nierenzellkarzinome an allen Nierenkarzinomen, der bei 90 % liegt (RKI und GEKID 2015), berücksichtigt.

Es wird eine Spanne für die Anzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom zugrunde gelegt: Als Untergrenze wird dabei die Inzidenz für 2016 angesehen, die oben bereits prognostiziert wurde und bei 13.371 Personen liegt (siehe Abschnitt 3.2.3) (B-MS 2016c). Als Obergrenze wird die Summe aus der 1-Jahres-Prävalenz für 2015 und der Inzidenz für 2016 gesehen, wobei die 1-Jahres-Prävalenz für 2015 analog zu der 5-Jahres-Prävalenz prognostiziert wurde und bei 12.523 Personen liegt (Berechnung analog zu Abschnitt 3.2.3) (B-MS 2016c). Der Mittelwert aus unterer und oberer Grenze dient als Basiswert. Eine Zusammenstellung dieser Werte, jeweils getrennt nach Männern und Frauen, ist in Tabelle 3-N enthalten.

Tabelle 3-N: Spanne für die Größe der Nierenzellkarzinom-Population

Spanne	Gesamt	Männer	Frauen
Untergrenze: Prognose der Inzidenz für 2016	13.371	8.653	4.718
Prognose der 1-Jahres-Prävalenz für 2015	12.523	7.805	4.718
Obergrenze: Summe der 1-Jahres-Prävalenz für 2015 und der Inzidenz für 2016	25.894	16.458	9.436
Mittelwert aus Unter- und Obergrenze	19.633	12.556	7.077

Quelle: Eigene Berechnungen basierend auf den in Abschnitt 3.2.3 diskutierten Daten (B-MS 2016c).

Die Anzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom liegt also zwischen 13.371 und 25.894, wobei der Mittelwert bei 19.633 Personen liegt. Wie bereits im Abschnitt 3.2.3 gezeigt, liegt der Anteil der Erwachsenen bei 99,3 %, so dass für die Berechnung der Zielpopulation die ermittelte Gesamtzahl an Patienten herangezogen werden kann.

2. Schritt: Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Im zweiten Schritt erfolgt die Bestimmung des Anteils der fortgeschrittenen Patienten. Wie oben diskutiert, entsprechen fortgeschrittene Patienten weitestgehend dem Stadium IV nach UICC (Tabelle 3-B im Abschnitt 3.2.1). Zwar können Einzelfälle fortgeschrittener, d. h. inoperabler Patienten auch im Stadium III auftreten, dies wird aber für die weitere Abschätzung als vernachlässigbar eingeschätzt, da 98 % der systemisch behandelten und damit klinisch-therapeutisch als fortgeschritten einzuordnenden Nierenzellkarzinom-Patienten im Stadium IV sind (Ipsos Healthcare 2015). Patienten in den Stadien I bis III, deren Erkrankung lokal ist, werden in aller Regel primär kurativ operativ behandelt und entsprechen daher nicht der Zielpopulation (siehe Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2).

Dieses Vorgehen weicht ab von der Herleitung im Fall von Axitinib, für die der Anteil der Patienten in den Stadien T3 und T4 nach der TNM-Klassifikation (Tabelle 3-A im Abschnitt 3.2.1) herangezogen wurde (Pfizer Pharma GmbH 2012). Dieser liegt gemäß dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland 2011/2012“ bei 24 % (RKI und GEKID 2015). B-MS folgt dieser Herleitung nicht, da die T-Stadien der TNM-Klassifikation nicht deckungsgleich mit „fortgeschritten“ im obigen Sinne sind: eine Entscheidung über eine mögliche kurative Resektion hängt nicht allein von der Tumorgroße ab, sondern erfordert auch Informationen über das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Für die Abschätzung des Anteils der fortgeschrittenen Patienten unter Behandlung werden zusätzlich zu Daten über inzidente Patienten im Stadium IV auch Daten über progrediente Patienten, die vor Progression in den Stadien I bis III waren und dann zum Stadium IV hinzukommen, benötigt. Publierte Daten liegen jedoch nur für die Stadienverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor (Schritt 2A). Daher werden ergänzend als beste Annäherung verfügbare Informationen über die Progression von Patienten in das fortgeschrittene Stadium herangezogen (Schritt 2B).

Schritt 2A: Fortgeschrittene Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Verteilung nach UICC-Stadien)

Um Patienten zu quantifizieren, die bereits bei der Erstdiagnose als fortgeschritten gelten, werden Daten zur Häufigkeit von Metastasen bzw. zum Anteil der Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose benötigt. Häufig wird ein Anteil von ca. 20 – 30 % mit Metastasen bei Erstdiagnose angegeben (Abe und Kamai 2013; Bedke et al. 2015; Bracarda et al. 2009; Miller et al. 2015; Motzer et al. 2015; Ng et al. 2008), wobei die ursprüngliche Datenquelle aufgrund von wiederholten Verweisen auf ältere Literatur unklar ist und als veraltet angesehen wird. Für aktuelle Angaben wird hier eine deutschlandweite Auswertung von Daten klinischer Krebsregister auf Initiative der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) herangezogen, in der die Verteilung der erstmals in den Jahren 2002 bis 2011 diagnostizierten Patienten auf die Stadien nach UICC untersucht wurde. Von 4.807 Patienten im Diagnosejahr 2011 waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 61,1 % der Patienten im Stadium I, 6,6 % im Stadium II, 14,8 % im Stadium III, 13,5 % im Stadium IV und 3,9 % keinem Stadium zugeordnet (Günther und Wegener 2014). Eine weitere Analyse für diese Verteilung wurde vom Tumorregister München (TRM) für den Zeitraum 1998 bis 2014 durchgeführt und ergab ähnliche Werte. Demnach konnten 3,4 % keinem Stadium zugeordnet werden, von den 6.964 Patienten mit Angaben zum Stadium waren 58,8 % im Stadium I, 8,5 % im Stadium II, 19,0 % im Stadium III und 13,6 % im Stadium IV (TRM 2016). Wegen der regional breiteren Datenbasis wird hier nur die Verteilung gemäß der Analyse von ADT und KoQK herangezogen. Dabei wird davon ausgegangen, dass bei behandelten Patienten das Stadium bekannt ist, und folglich die Patienten mit unbekanntem Stadium vernachlässigt werden können. Die publizierten Daten wurden für Nierenkarzinom-Patienten (ICD-10 C64) erhoben, jedoch wird aufgrund des sehr hohen Anteils an Nierenzellkarzinom-Patienten davon ausgegangen, dass diese Angaben für diese Gruppe gelten.

Aufgrund der Stadieneinteilung bei Erstdiagnose werden die Patienten in zwei zur Ableitung der Zielpopulation relevante Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe besteht aus Patienten in den

Stadien I bis III (zusammen 82,5 %). Die zweite Gruppe besteht aus Patienten im Stadium IV (13,5 %), deren Erkrankung bereits bei der Erstdiagnose metastasiert, d. h. fortgeschritten, ist.

Schritt 2B: Progression in das fortgeschrittene Stadium im Verlauf der Erkrankung

Um Patienten zu quantifizieren, die im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung als fortgeschritten gelten, werden Daten zur Progression in das fortgeschrittene Stadium aus den Stadien I bis III benötigt. Es wird angenommen, dass Patienten in den Stadien I bis III nach der Erstdiagnose eine kurativ operative Behandlung erhalten. Demnach sind näherungsweise zur weiteren Quantifizierung alle Patienten relevant, die nach einem kurativen Ansatz ins fortgeschrittene Stadium progredieren. Hierfür konnte auch Evidenz identifiziert werden. Der Anteil der Patienten mit Progression, z. B. in Form einer Metastasierung nach Nephrektomie, wird häufig mit ca. 20 – 30 % angegeben (Abe und Kamai 2013; Athar und Gentile 2008; Bedke et al. 2015; Bracarda et al. 2009), wobei allerdings wiederum unklar ist, auf welche Datenquelle diese Angaben ursprünglich zurück gehen, und diese darüberhinaus als veraltet angesehen wird. Aktuellere Daten aus der Datenbank der Collaborative Research on Renal Neoplasms Association (CORONA) deuten auf eine etwas geringere Progressionsrate hin: So wurde in einer Studie mit knapp 9.000 Patienten nach kurativ intendierter operativer Therapie eines nicht-metastasierten Nierenzellkarzinoms nur bei 15,2 % innerhalb des durchaus längeren Follow-Ups (Median bei 53 Monaten) ein als Rekurrenz beschriebenes Fortschreiten der Erkrankung beobachtet (Wolff et al. 2016). In der genannten Auswertung wird unter Rekurrenz sowohl ein systemisches als auch ein lokales Fortschreiten der Erkrankung verstanden, d. h. das Auftreten von Fernmetastasen oder nicht-regionären oder regionären Lymphknotenmetastasen. Dagegen wurde eine isolierte lokale Rückkehr des Tumors im Bereich der (ggf. teilweise) operativ entfernten Niere nicht als Rekurrenz gewertet, sondern als Versagen der rein operativen Therapie (Wolff et al. 2016). Aus dieser Definition ergibt sich, dass bei den betroffenen Patienten eine systemische Therapie erforderlich ist, und somit der Anteil von 15,2 % als Progressionsrate angesehen werden kann. Eine ältere Auswertung der CORONA-Daten mit etwa 13.000 Patienten beinhaltete eine Progressionsrate von 13,1 % (Brookman-May et al. 2013). Aufgrund der größeren Aktualität wird im Folgenden der erstgenannte Wert von 15,2 % verwendet. Ergänzend zu diesem Basiswert wird für die Abschätzung ein Anteil von 10 % als Untergrenze verwendet. Dieser Wert wird von einer Studie mit ca. 700 Patienten am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) bestätigt (Sorbellini et al. 2005). Der Anteil von 20 % (untere Grenze gemäß der älteren Angaben) wird zusätzlich als Obergrenze für die Abschätzung angesetzt. Von den Patienten, die in den Stadien I bis III diagnostiziert werden, muss also bei 12,5 % (Spanne zwischen 8,3 % und 16,5 %) damit gerechnet werden, dass sie im Verlauf ihrer Erkrankung ins fortgeschrittene Stadium progredieren (siehe Tabelle 3-O).

Schritt 2C: Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (Schritt 2A+2B)

Die in Schritt 2B ermittelten Anteile sind zu dem Anteil von 13,5 % im Stadium IV bei Erstdiagnose (Schritt 2A) zu addieren, um den Anteil aller Patienten im fortgeschritten Stadium zu erhalten. Dieser liegt folglich bei 26,0 % (Spanne zwischen 21,8 % und 30,0 %). Die Berechnung ist in Tabelle 3-O zusammengefasst.

Tabelle 3-O: Spanne für den Anteil der fortgeschrittenen Patienten

Anteil	Untergrenze	Basiswert	Obergrenze
Anteil im Stadium IV bei Erstdiagnose	13,5 %	13,5 %	13,5 %
Anteil in Stadien I bis III bei Erstdiagnose	82,5 %	82,5 %	82,5 %
Anteil Progression bezogen auf Stadien I bis III	10,0 %	15,2 %	20,0 %
Anteil im Stadium IV aufgrund von Progression ^a	8,3 %	12,5 %	16,5 %
Anteil insgesamt im Stadium IV ^b	21,8 %	26,0 %	30,0 %
a: Multiplikation der jeweiligen Werte in Zeile 2 und 3. b: Summe der jeweiligen Werte in den Zeilen 1 und 4.			

Quelle: Eigene Berechnungen.

Für die Abschätzung der Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom kann der Anteil von 26,0 % (zwischen 21,8 % und 30,0 %) verwendet werden. Damit ergibt sich ein Basiswert von 5.104 Patienten bzw. eine Spanne von 2.915 bis 7.768 Patienten.

Als Vergleich im Sinne einer Sensitivitätsanalyse könnte hier die Mortalität herangezogen werden: Unter der Annahme, dass nur Patienten im fortgeschrittenen Stadium versterben, stellt die Anzahl der Todesfälle eine Näherung dar. Jedoch muss von einer leichten Unterschätzung ausgegangen werden, da einige Patienten der Zielpopulation länger als ein Jahr überleben. Gemäß „Krebs in Deutschland 2011/2012“ sind in 2012 insgesamt 5.256 Personen am Nierenkarzinom (ICD-10 C64) verstorben (RKI und GEKID 2015). Davon hatten 90 % ein Nierenzellkarzinom, also 4.731 Personen insgesamt. Wie erwartet liegt diese Zahl etwas unter dem Basiswert für die Zahl der fortgeschrittenen Patienten, aber innerhalb der Spanne, so dass sie als Bestätigung der obigen Abschätzung gesehen werden kann.

3. Schritt: Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie

Die Vortherapie bezieht sich auf vorhergegangene systemische Behandlungen, so dass der Anteil der Patienten, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen, zu quantifizieren ist. In einer deutschlandweiten Auswertung von Daten des Nierenzellkarzinom-Registers von iOMEDICO, die vom Bund der Urologen e. G. und dem Arbeitskreis klinische Studien e. V. unterstützt wurden, konnten die belastbarsten Daten zu den verschiedenen Behandlungslinien identifiziert werden. Daten aus diesem Register wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren von Axitinib herangezogen (IQWiG 2012). Aktuell liegt demnach der Anteil der Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten, bei 55 % (Goebell et al. 2014). Der Anteil erscheint gering, wird aber von weiteren Daten bestätigt: In einem Review-Artikel zur Behandlung von metastasierten Nierenzellkarzinomen wird von 52 % berichtet (Escudier et al. 2012), was hier zusätzlich als Untergrenze für die Berechnung verwendet wird.

Die Anzahl der fortgeschrittenen Patienten nach Vortherapie ergibt sich somit aus der Berücksichtigung eines Anteils von 55 % (mit der Untergrenze von 52 %) der Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie bekommen. Damit liegt die Größe der Zielpopulation bei 2.807 Patienten mit einer Spanne von 1.516 bis 4.273 Patienten. Wenn der Anteil von 55 % auf

die Anzahl der Todesfälle berechnet wird, ergibt sich ein Wert von 2.603 Patienten als Näherung für die Größe der Zielpopulation.

4. Schritt: Anteil der GKV-Patienten

Der Anteil der Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird aus der Anzahl der GKV-Versicherten und der aktuellen Bevölkerung berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten wird der aktuellen Übersicht der Kennzahlen und Faustformeln zur GKV von 2016, die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zur Verfügung gestellt wird, entnommen. Im Jahr 2014 waren hiernach 70.290.000 Personen in der GKV versichert (BMG 2016). Die Größe der Bevölkerung Deutschlands wird einer Publikation des Statistischen Bundesamts (Destatis) entnommen, die auf der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 basiert. Danach lebten 81.197.537 Personen am 31.12.2014 in Deutschland (Destatis 2015). Aus diesen beiden Angaben ergibt sich, dass 86,6 % der Bevölkerung in der GKV versichert sind. Daraus ergibt sich also für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ein Wert von 2.431 mit einer Spanne von 1.313 bis 3.700 Patienten.

5. Schritt: Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Art der Vortherapie

Bei der Festlegung der ZVT (siehe Abschnitt 3.1.1) wird die Zielpopulation in Abhängigkeit von der Vortherapie in zwei Teilpopulationen aufgeteilt. Die Patienten in der Gruppe D1 wurden bereits mit einem der antiangiogenetischen Wirkstoffe behandelt, während die Patienten in der Gruppe D2 mit dem Wirkstoff Temezirolimus behandelt wurden. Da weitere Behandlungsmöglichkeiten (Zytokine) im Rahmen der systemischen Therapie nicht (mehr) relevant sind (siehe Ausführungen im Abschnitt 3.1.2), bilden diese beiden Teilpopulationen zusammen die Zielpopulation komplett ab. Daher erfolgt die Aufteilung in die zwei Teilpopulationen hier anhand des Anteils der Patienten, die als Vortherapie Temezirolimus erhalten haben. Temezirolimus verfügt über eine schmale Zulassung ausschließlich in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei von sechs prognostischen Risikofaktoren aufweisen (Pfizer Pharma GmbH 2016); Temezirolimus wird daher ausschließlich in der Erstlinientherapie bei Patienten mit hohem Risiko vor der Erstlinientherapie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2015) (siehe Abschnitt 3.1.1).

Aus einer graphischen Darstellung der deutschlandweiten Daten des oben bereits genannten iOMEDICO-Registers zum Nierenzellkarzinom geht hervor, dass im Jahr 2014 bei 1.111 Behandlungen der Anteil von Temezirolimus in der Erstlinientherapie bei knapp 10 % lag (Goebell et al. 2014). Eine Umfrage der Deutschen Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie e. V. (DGFIT), die im Jahr 2010 durchgeführt wurde, zeigt eine Spanne für die Erstlinientherapie mit Temezirolimus in Abhängigkeit von den behandelnden Ärztgruppen (Siebels et al. 2011). Aus dem jeweiligen Anteil sowie der durchschnittlichen Anzahl von Patienten pro Jahr kann ein gewichteter Durchschnitt berechnet werden (Tabelle 3-P). Danach liegt der Anteil von Temezirolimus in der Erstlinientherapie bei 8,3 %, was als Basiswert und auch als Untergrenze verwendet wird. Die oben genannte 10 %-Marke wird als Obergrenze verwendet.

Tabelle 3-P: Berechnung des Anteils von Temezirolimus in der Erstlinientherapie in dem Artikel Siebels et al. 2011

Anteil	Niederge- lassene Onkologen	Niederge- lassene Urologen	Klinik- onkologen	Klinik- urologen
Anteil an Temezirolimus in Erstlinie	10,0 %	3,0 %	8,5 %	9,9 %
Durchschnittliche Anzahl von Patienten pro Jahr	18,5	15,9	20,5	30,2
Jeweiliger Anteil an allen Patienten pro Jahr ^a	21,7 %	18,7 %	24,1 %	35,5 %
Gewichteter Anteil an Temezirolimus in Erstlinie ^b	2,2 %	0,6 %	2,0 %	3,5 %
Gesamtanteil Temezirolimus in Erstlinie ^c	8,3 %			
a: Division der jeweiligen Werte in Zeile 2 durch die Summe aller Werte in Zeile 2 (85,1 Patienten pro Jahr). b: Multiplikation der jeweiligen Werte in den Zeilen 1 und 3. c: Summe der Werte in Zeile 4.				

Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis der Angaben in Siebels et al. 2011.

In einer internationalen populationsbasierten Studie mit 1.021 Patienten, die zwischen 2005 und 2012 eine Zweitlinientherapie bekommen haben, wurde ein Anteil von 3 % Temezirolimus in der Erstlinientherapie beobachtet (Ko et al. 2015). Diese und weitere Auswertungen, die anhand von nicht relevanten Populationen durchgeführt wurden oder andere Limitationen aufweisen, wurden hier nicht berücksichtigt, sondern nur die vorgenannten Angaben, die als beste verfügbare Evidenz identifiziert wurden.

Im klinischen Alltag ist eine Abnahme des Temezirolimus-Anteils zu beobachten. Dies kann vermutlich darauf zurückgeführt werden, dass die Behandlung von Patienten mit ungünstiger Prognose nicht ausschließlich mit Temezirolimus behandelt werden, sondern oft auch mit Sunitinib (Escudier et al. 2012), insbesondere, da aktuelle Daten nahelegen, dass Sunitinib bei diesen Patienten mindestens genauso gut wirkt wie Temezirolimus (Keizman et al. 2016). Sunitinib als Alternative bei Patienten mit ungünstiger Prognose ist auch durch ein hohes Evidenzlevel gesichert (Sun et al. 2013), da in der Phase III-Studie von Sunitinib 6 % der Patienten eine ungünstige Prognose aufwiesen (Motzer et al. 2007). Im Fall einer notwendigen Folgebehandlung in einer höheren Therapielinie ist die Wahl des Wirkstoffs nach einer Erstlinientherapie mit Sunitinib unproblematischer als nach Temezirolimus, weil für den letzteren Fall wenig Daten vorliegen (Sun et al. 2013). Aufgrund dieser Einschätzung wird eine Tendenz zur rückläufigen Verwendung von Temezirolimus angenommen und daher der Anteil von 8,3 % als Basiswert angesehen.

Die Größe der beiden Teilpopulationen ergibt sich aus der Teilung der Zielpopulation anhand des Anteils von 8,3 % (maximal 10 %) mit einer Temezirolimus-Vorbehandlung und dementsprechend einem Anteil von 91,7 % (minimal 90 %) mit antiangiogenetischer Vorbehandlung. Folglich sind 2.229 (zwischen 1.204 und 3.330) Patienten in der Gruppe D1 (mit antiangiogenetischer Vortherapie) in der GKV versichert. In der Gruppe D2 (Vortherapie mit Temezirolimus) sind 202 (zwischen 109 und 370) Patienten in der GKV versichert.

Zusammenfassung der Berechnung der Größe der Zielpopulation (Schritte 1 - 5)

Die Tabelle 3-Q enthält eine Zusammenfassung der Berechnungen für das Minimal-, Basis- und Maximalszenario, die sich aus den verschiedenen Spannen ergeben. Damit wird der Unsicherheit in den Details der Abschätzung Rechnung getragen.

Tabelle 3-Q: Zusammenfassung der Berechnung der Größe der Zielpopulation

Population bzw. Anteil	Untergrenze	Basiswert	Obergrenze
Patienten mit Nierenzellkarzinom	13.371	19.633	25.894
Anteil ^a „fortgeschritten“	21,8 %	26,0 %	30,0 %
Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mRCC)	2.915	5.104	7.768
Anteil „nach Vortherapie“	52 %	55 %	55 %
Patienten mit mRCC nach Vortherapie	1.516	2.807	4.273
Anteil GKV-Versicherte	86,6 %	86,6 %	86,6 %
GKV-Patienten mit mRCC nach Vortherapie	1.313	2.431	3.700
Anteil „Vortherapie Teme-sirolimus“	8,3 %	8,3 %	10 %
GKV-Patienten mit mRCC nach antiangiogenetischer Vortherapie	1.204	2.229	3.330
GKV-Patienten mit mRCC nach Vortherapie mit Teme-sirolimus	109	202	370
a: Soweit vorhanden, werden Anteile mit einer Nachkommastelle angegeben. Bei der Berechnung von Patientenzahlen wird kaufmännisch gerundet.			

Quelle: Eigene Berechnungen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab	D1: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie	Erheblich	2.229 (1.204 – 3.330)
Nivolumab	D2: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus	Nicht quantifizierbar	202 (109 – 370)
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Teilpopulationen D1 und D2 erfolgt aufgrund der Festlegung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) und ist im Abschnitt 3.1.1 genauer beschrieben. In dieser Operationalisierung fallen Patienten mit antiangiogenetischer Vortherapie in die Teilpopulation D1 (ZVT Everolimus) und Patienten mit Vortherapie Temezirolimus in die Teilpopulation D2 (ZVT Sunitinib).

Anhand der Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms und weiterer relevanter Daten zur Patientenpopulation (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) wurde die jeweilige Anzahl erwachsener Patienten in der GKV für die beiden Teilpopulationen geschätzt (Tabelle 3-Q).

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt jeweils für die gesamte Teilpopulation vor (Modul 4D, Abschnitt 4.4.3). Somit ist davon auszugehen, dass alle der 1.204 bis 3.330 GKV-Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie bei der Behandlung mit Nivolumab von einem erheblichen patientenrelevanten Zusatznutzen profitieren und dass alle der 109 bis 370 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus bei der Behandlung mit Nivolumab von einem nicht quantifizierbaren patientenrelevanten Zusatznutzen profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung am Nierenzellkarzinom, zur Charakterisierung der Zielpopulation sowie zum therapeutischen Bedarf zu erhalten, wurden Internetrecherchen nach Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften und relevanten Leitlinien durchgeführt. Die Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland wurden ebenfalls auf relevante Informationen hin durchsucht, darunter die Seiten von dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) (www.krebsdaten.de) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (www.gekid.de).

Zur Identifikation von Leitlinien-Empfehlungen zur medikamentösen Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung wurde im September und Oktober 2015 eine strukturierte Leitlinienrecherche durchgeführt. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, NHS-Evidence, National Institute for Health and Care Excellence, World Health Organization. Für folgende Suchbegriffe wurden Treffer gefunden: „clear cell carcinoma of kidney“, „kidney cancer“, „rcc“, „renal adenocarcinoma“, „Renal cell carcinoma“, „Nierenzellkarzinom“. In PubMed wurde zusätzlich mit dem Begriff „guideline“ nach weiteren Leitlinien gesucht. Außerdem erfolgte am 14.09.2015 eine Handsuche auf den Internetseiten der folgenden Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Krebsgesellschaft. Im anschließenden Screening wurden drei für Deutschland relevante Leitlinien zum Nierenzellkarzinom identifiziert. Diese wurden von deutschen oder europäischen Organisationen herausgegeben und beinhalten aufgrund ihrer Aktualität auch neuere Therapieoptionen. Für diese Treffer wurde nachträglich am 31.03.2016 nach Updates gesucht.

Die deutsche S3-Leitlinie wurde federführend von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie entwickelt und im September 2015 in einer aktualisierten Version veröffentlicht (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Auf europäischer Ebene wurden Leitlinien von der European Association of Urology (EAU) bzw. der European Society for Medical Oncology (ESMO) herausgegeben (EAU 2016; Escudier et al. 2014), diese sind aus den Jahren 2015 und 2016. Damit stellen die Empfehlungen

hochwertige evidenzbasierte Informationsquellen dar. Neben den Leitlinien selbst wurden auch dort zitierte Referenzen zu relevanten Aspekten gesichtet und ausgewertet.

Zu gezielten Fragestellungen erfolgten jeweils angepasste orientierende Literaturrecherchen in der Datenbank PubMed (www.pubmed.gov) und mit Hilfe der Suchmaschine Google Scholar (scholar.google.de), wobei relevante Artikel aus wissenschaftlichen Zeitschriften identifiziert wurden. Diese Handsuchen erfolgten zwischen Mitte Oktober 2015 und Mitte März 2016, u. a. mit verschiedenen Kombinationen der folgenden Suchbegriffe: „renal cell carcinoma“, „advanced“, „metastatic“, „treatment“, „therapy“, „UICC“, „stage“, „clinical routine“, „clinical practice“. Zusätzlich wurden relevante Referenzen in bereits gefundenen Artikeln gesichtet. Weiterhin wurden Informationen aus Vorträgen auf wissenschaftlichen Konferenzen verwendet und Veröffentlichungen zu früheren Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt. Die Klassifikation der Erkrankung und die Einteilung in Stadien wurden den jeweils aktuellen Publikationen des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bzw. der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) entnommen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Abschnitt 3.2.3

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Nierenkarzinoms in Deutschland 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“ vom Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) und aus dem „GEKID-Atlas“ entnommen. Die Internetrecherche umfasste ebenfalls Recherchen in den epidemiologischen und statistischen Datenbanken des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) (www.krebsdaten.de), der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (www.gekid.de) und des Statistischen Bundesamtes (Destatis) (www.destatis.de). Die Darstellung von Inzidenz und Prävalenz beruht auf Datenbankabfragen bei der GEKID und dem ZfKD, die am 04.12.2015 bzw. 29.01.2016 erfolgt sind.

Für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz des Nierenzellkarzinoms in den Jahren 2015 bis 2021 wurden Daten aus den Jahren 2008 bis 2012 für eine lineare Regression zur Abbildung des jeweiligen zukünftigen Trends herangezogen. Diese eigenen Berechnungen wurden mit dem Programm Microsoft® Office Excel® 2007 durchgeführt.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert. Bei verwendeten Datenbanken wurde zusätzlich vermerkt, wann die Daten abgerufen wurden.

Abschnitt 3.2.4

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden jeweils angepasste Recherchen auf den Internetseiten der folgenden Institutionen durchgeführt: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (www.bmg.bund.de), Statistisches Bundesamt (Destatis) (www.destatis.de), Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) (www.tumorzentren.de) und GEKID. Weiterhin wurde der jeweils aktuelle Jahresbericht der folgenden Institutionen gesichtet: Krebsregister Schleswig-Holstein (www.krebsregister-sh.de), Hamburgisches Krebsregister (www.hamburg.de/krebsregister),

Bremer Krebsregister (www.krebsregister.bremen.de), Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (www.krebsregister-niedersachsen.de), Epidemiologisches Krebsregister NRW (www.krebsregister.nrw.de), Hessisches Krebsregister (www.krebsregister.hessen.de), Krebsregister Rheinland-Pfalz (www.krebsregister-rheinland-pfalz.de), Epidemiologisches Krebsregister Saarland (www.krebsregister.saarland.de), Krebsregister Baden-Württemberg (www.krebsregister-bw.de), Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern (www.krebsregister-bayern.de), Tumorregister München (TRM) (www.tumorregister-muenchen.de), Tumorzentrum Land Brandenburg (TZBB) (www.tumorzentrum-brandenburg.de) und Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (www.berlin.de/gkr). In den regionalen Registern finden sich vereinzelt auch potentiell relevante Daten, diese werden gelegentlich zur Information angegeben, jedoch nicht zur Berechnung verwendet, da ihre Verlässlichkeit als geringer eingeschätzt wird im Vergleich zu Daten aus deutschlandweiten Registern.

Neben der Recherche in diesen allgemeinen Krebsregistern wurde eine Handsuche nach spezifischen Registern zum Nierenkarzinom durchgeführt, die zu folgenden Treffern führte: Nierenzellkarzinom-Register von iOMEDICO und Datenbank der Collaborative Research on Renal Neoplasms Association (CORONA). In einer gezielten Suche nach relevanten Daten aus diesen Registern wurden mehrere Publikationen identifiziert, die für die Berechnungen verwendet werden konnten.

Zu gezielten Fragestellungen wurden jeweils angepasste orientierende Literaturrecherchen in der Datenbank PubMed (www.pubmed.gov) und mit Hilfe der Suchmaschine Google Scholar (scholar.google.de) durchgeführt sowie Referenzen aus bereits vorliegenden Publikationen berücksichtigt. Die Handsuchen erfolgten im oben genannten Zeitraum, wobei neben den bereits benannten Suchbegriffen die Folgenden verwendet wurden, um spezifische Daten zur Zielpopulation zu erhalten: „epidemiology“, „Germany“, „metastasis“, „progression“, „recurrence“, „antiangiogenetic“, „Temsirolimus“, „systemic therapy“. Aus verschiedenen Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften sowie Vorträgen auf wissenschaftlichen Konferenzen wurden Daten zur Reduktion der gesamten Nierenkarzinom-Population auf die Zielpopulation (fortgeschrittene Patienten nach Vortherapie mit antiangiogenetischen Wirkstoffen oder Temsirolimus) entnommen. Dabei erfolgte eine sorgfältige Auswahl der herangezogenen Quellen, so dass möglichst neue und für die Versorgung in Deutschland relevante Daten verwendet werden. Insbesondere wurden die gefundenen Angaben auf die zu Grunde liegende Patientenpopulation hin geprüft und Daten aus epidemiologischen bzw. multizentrischen Studien bevorzugt. Reine Diskussionen von Studiendaten können beispielsweise für die Darstellung des klinischen Alltags nicht verwendet werden. Weiterhin wurden Veröffentlichungen zum Nutzenbewertungsverfahren von Axitinib in der Indikation Nierenzellkarzinom berücksichtigt.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert. Bei verwendeten Datenbanken wurde zusätzlich vermerkt, wann die Daten abgerufen wurden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen wurden Tabelle 3-Q sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4D dieses Dokuments entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Abe H. und Kamai T. 2013. *Recent advances in the treatment of metastatic renal cell carcinoma*. International Journal of Urology 20 (10), S. 944–955.
2. Athar U. und Gentile T. C. 2008. *Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review*. The Canadian Journal of Urology 15 (2), S. 3954–3966.
3. Bedke J. et al. 2015. *Checkpoint modulation - A new way to direct the immune system against renal cell carcinoma*. Human Vaccines & Immunotherapeutics 11 (5), S. 1201–1208.
4. Bex A. 2015. *Prognostic accuracy in second-line renal cancer therapy*. Lancet Oncology 16 (3), S. 240–241.
5. Bracarda S., Ravaud A. und Chiodi M. 2009. *Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Clinical Practice: Case Reports of Everolimus in Renal Cell Carcinoma*. European Urology Supplements 8 (10), S. 815–819.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2016a. *Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* Stand: April 2016.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2016b. *Prävalenz und Inzidenz des Nierenzellkarzinoms in Deutschland nach Altersklassen 2011/2012*. Data on file.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2016c. *Prognose der Prävalenz und Inzidenz des Nierenzellkarzinoms in Deutschland 2015-2021*. Data on file.
9. Brookman-May S. D. et al. 2013. *Time to recurrence is a significant predictor of cancer-specific survival after recurrence in patients with recurrent renal cell carcinoma--results from a comprehensive multi-centre database (CORONA/SATURN-Project)*. British Journal of Urology International 112 (7), S. 909–916.
10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2016. *Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln*. Verfügbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2016.pdf, abgerufen am: 07.04.2016.
11. Burrell R. A. et al. 2013. *The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution*. Nature 501 (7467), S. 338–345.
12. Cairns P. 2011. *Renal Cell Carcinoma*. Cancer Biomarkers 9 (1-6), S. 461–473.
13. Capitanio U. et al. 2009. *A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study*. British Journal of Urology International 103 (11), S. 1496–1500.
14. Chow W.-H. und Devesa S. S. 2008. *Contemporary Epidemiology of Renal Cell Cancer*. Cancer Journal 14 (5), S. 288–301.

15. Choyke P. L. et al. 2003. *Hereditary renal cancers*. Radiology 226 (1), S. 33–46.
16. Cohen H. T. und McGovern F. J. 2005. *Renal-cell carcinoma*. The New England Journal of Medicine 353 (23), S. 2477–2490.
17. Coppin C., Porzolt F., Autenrieth M., Kumpf J., Coldman A. und Wilt T. 2008. *Immunotherapy for advanced renal cell cancer 4*. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001425.pub2/epdf>, abgerufen am: 23.03.2016.
18. Delahunt B. et al. 2013. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters*. The American Journal of Surgical Pathology 37 (10), S. 1490–1504.
19. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2015. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.0, September 2015, AWMF-Registernummer: 043/017OL*. Verfügbar unter: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdowndloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 28.09.2015.
20. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2015. *ICD-10-GM Version 2016 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2016/systematik/>, abgerufen am: 07.03.2016.
21. Escudier B. et al. 2012. *Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: expert consensus*. Nature Reviews Clinical Oncology 9 (6), S. 327–337.
22. Escudier B. et al. 2014. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology 25 (Suppl 3), S. iii49-iii56.
23. European Association of Urology (EAU) 2016. *Guidelines - 2016 edition*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>, abgerufen am: 11.04.2016.
24. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2015a. *Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität "Der GEKID Atlas": Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland (Datenlieferung Dezember 2014)*. Verfügbar unter: http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland_2015.pdf, abgerufen am: 08.03.2016.
25. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2015b. *Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität "Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID": Methodische Hinweise (Stand: Juni 2015)*. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Methoden%20GEKID%20Atlas.pdf>, abgerufen am: 08.03.2016.
26. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2015c. *Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland zum GEKID-Atlas*. Verfügbar unter: http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Altersspezifische%20Angaben_2015.xlsx, abgerufen am: 04.12.2015.
27. Goebell P.-J. et al. 2014. *Behandlungsrealität von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in Deutschland: - Daten aus dem RCC-Register*. Oral presentation at

- DGU 2014. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V. (DGU), 3 October 2014, Düsseldorf.
28. Grünwald V. und Merseburger A. S. 2013. *The progression free survival-plateau with vascular endothelial growth factor receptor inhibitors – Is there more to come?* European Journal of Cancer 49 (11), S. 2504–2511.
29. Günther B. und Wegener G. 2014. *Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland*. Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK), Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT), 21 February 2014.
30. Heng D. Y. C. et al. 2009. *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study*. Journal of Clinical Oncology 27 (34), S. 5794–5799.
31. Heng D. Y. C. et al. 2013. *External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study*. Lancet Oncology 14 (2), S. 141–148.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012. *Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf, abgerufen am: 11.03.2016.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. *Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-413/2014-03-13_A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 12.01.2016.
34. Ipsos Healthcare 2015. *mRCC Market Landscape*,
35. Itsumi M. und Tatsugami K. 2010. *Immunotherapy for Renal Cell Carcinoma*. Clinical and Developmental Immunology 2010 (eCollection), S. 284581.
36. Jantzer P. und Schendel D. J. 1998. *Human Renal Cell Carcinoma Antigen-specific CTLs: Antigen-driven Selection and Long-Term Persistence in Vivo*. Cancer Research 58 (14), S. 3078–3086.
37. Jayson M. und Sanders H. 1998. *Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma*. Urology 51 (2), S. 203–205.
38. Karami S., Daugherty S. E. und Purdue M. P. 2015. *A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk*. International Journal of Cancer 137 (1), S. 238–242.
39. Keegan K. A. et al. 2012. *Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage*. The Journal of Urology 188 (2), S. 391–397.
40. Keizman D. et al. 2016. *Comparison of sunitinib (su) versus temsirolimus (tem) in patients (pts) with poor-risk metastatic renal cell carcinoma (prmRCC)*. American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2016.
41. Klatte T. et al. 2007. *Metachronous bilateral renal cell carcinoma: risk assessment, prognosis and relevance of the primary-free interval*. The Journal of Urology 177 (6), S. 2081–2087.
42. Ko J. J. et al. 2015. *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study*. Lancet Oncology 16 (3), S. 293–300.

43. Krebsinformationsdienst 2016. *Nierenzellkrebs: Bösartige Erkrankungen der Niere*. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/weitere-tumorarten/nierenzellkarzinom.php>, abgerufen am: 12.01.2016.
44. Leibovich B. C. et al. 2010. *Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma*. The Journal of Urology 183 (4), S. 1309–1315.
45. Miller K. et al. 2015. *Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms*. Aktuelle Urologie 46 (02), S. 151–157.
46. Moch H., Humphrey P. A., Ulbright T. M. und Reuter V. E. 2016. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, 4. Aufl. WHO Press, Lyon.
47. Motzer R. J. et al. 2002. *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*. Journal of Clinical Oncology 20 (1), S. 289–296.
48. Motzer R. J. et al. 2004. *Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma*. Journal of Clinical Oncology 22 (3), S. 454–463.
49. Motzer R. J. et al. 2007. *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. The New England Journal of Medicine 356 (2), S. 115–124.
50. Motzer R. J. et al. 2013. *Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma*. The New England Journal of Medicine 369 (8), S. 722–731.
51. Motzer R. J. et al. 2015. *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1803–1813.
52. Müller L. et al. 2011. *Histologie, Metastasen und palliative Operation bei mRCC Patienten: Daten eines Klinischen Registers - RCC Register*. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V (DGHO), 2011.
53. Ng C. S. et al. 2008. *Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance*. American Journal of Roentgenology 191 (4), S. 1220–1232.
54. Patard J.-J. et al. 2002. *Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours*. British Journal of Urology International 90 (4), S. 358–363.
55. Patard J.-J. et al. 2005. *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. Journal of Clinical Oncology 23 (12), S. 2763–2771.
56. Patient Resource LLC 2016. *Renal Cell Carcinoma: Staging*. Verfügbar unter: http://www.patientresource.com/RCC_Staging.aspx, abgerufen am: 03.03.2016.
57. Pfizer Pharma GmbH 2012. *Dossier zu Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Axitinib (Inlyta®)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-155/2012-09-27_Modul3A_Axitinib.pdf, abgerufen am: 14.10.2015.
58. Pfizer Pharma GmbH 2016. *Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung* Stand: Januar 2016.
59. Powles T. et al. 2016. *Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy*. European Urology 69 (1), S. 4–6.
60. PubMed Health 2015. *Renal Cell Cancer Treatment (PDQ): Patient Version*. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032550/?report=printable>, abgerufen am: 28.10.2015.
61. Quinn D. I. und Lara P. N. 2015. *Renal-Cell Cancer — Targeting an Immune Checkpoint or Multiple Kinases*. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1872–1874.
62. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 22.01.2016.

63. Sharma P. und Allison J. P. 2015. *Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential*. Cell 161 (2), S. 205–214.
64. Siebels M. et al. 2011. *Sequenztherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom in Deutschland 2010: Bedeutung der verschiedenen Target-Substanzen*. Der Urologe. Ausg. A 50 (9), S. 1110–1117.
65. Sircar K. et al. 2013. *Contemporary approach to diagnosis and classification of renal cell carcinoma with mixed histologic features*. Chinese Journal of Cancer 32 (6), S. 303–311.
66. Sorbellini M. et al. 2005. *A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma*. The Journal of Urology 173 (1), S. 48–51.
67. Srigley J. R. et al. 2013. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia*. The American Journal of Surgical Pathology 37 (10), S. 1469–1489.
68. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015. *Bevölkerung und Erwerbstätigkeit 2014: Vorläufige Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011*. Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/VorlBevoelkerungsfortschreibung5124103149004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 09.12.2015.
69. Sun M. et al. 2013. *An evidence-based guide to the selection of sequential therapies in metastatic renal cell carcinoma*. Therapeutic Advances in Urology 5 (2), S. 121–128.
70. Tumorregister München (TRM) 2016. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom Survival*. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf, abgerufen am: 01.04.2016.
71. Union for International Cancer Control (UICC) 2010. *TNM Classification of Malignant Tumors*, 7. Aufl. Wiley-Blackwell.
72. Union for International Cancer Control (UICC) 2011. *TNM Changes between the 6th and 7th editions: List of corrections (updated in May 2011)*. Verfügbar unter:
http://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/TNM_List_of__corrections_may2011.pdf, abgerufen am: 08.04.2016.
73. Wolff I. et al. 2016. *Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database*. European Journal of Surgical Oncology 0 (0), S. 0.
74. Yap N. Y. et al. 2015. *Genetic and Chromosomal Aberrations and Their Clinical Significance in Renal Neoplasms*. BioMed Research International 2015 (eCollection), S. 476508.
75. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2015a. *Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten - Inzidenz - Fallzahlen für Deutschland 2012 nach Alter*. Verfügbar unter:
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, abgerufen am: 01.02.2016.
76. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2015b. *Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten - Inzidenz - Fallzahlen in Deutschland 2004 - 2012*. Verfügbar unter:
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, abgerufen am: 29.01.2016.

77. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2015c. *Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten - Prävalenz - Fallzahlen für Deutschland 2011 nach Alter*. Verfügbar unter:

http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, abgerufen am: 01.02.2016.

78. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2015d. *Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten - Prävalenz - Fallzahlen in Deutschland 2004-2011*. Verfügbar unter:

http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, abgerufen am: 29.01.2016.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten nach Vortherapie 	Zyklisch: einmal alle zwei Wochen	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Everolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie 	Kontinuierlich: täglich	365	1
Sunitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten nach Vortherapie mit Temozolomid 	Zyklisch: sechswöchiger Behandlungszyklus (täglich für vier Wochen gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause)	9	28
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

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

Angaben zum Behandlungsmodus mit Nivolumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Nivolumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Opdivo® (B-MS 2016).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Nivolumab einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten zu verabreichen. Für die Berechnung ergibt sich daraus ein Behandlungstag pro Zyklus. Die Behandlung soll solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird. Eine Dosisescalation oder -reduktion wird nicht empfohlen. Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. Da in der Fachinformation weder eine minimale noch eine maximale Behandlungsdauer angegeben wird, wird für die Berechnung von der pro Jahr maximal möglichen Anzahl an 2-Wochen Zyklen ausgegangen, d. h. 26 Zyklen pro Jahr.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Everolimus

Everolimus ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt. Gemäß Fachinformation soll Everolimus täglich verabreicht werden und die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden“ (Novartis Pharma 2015). Bei auftretenden Nebenwirkungen wird eine Dosisreduktion empfohlen. Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Everolimus nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von einer jährlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Sunitinib

Sunitinib wird bei Erwachsenen nach Vortherapie mit Temsirolimus zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt (Pfizer Pharma GmbH 2015). Gemäß Fachinformation wird eine Behandlung nach dem „4/2-Schema“ empfohlen, d. h. die einmal tägliche Gabe von Sunitinib für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zwei-wöchigen Therapiepause. Ein vollständiger Behandlungszyklus umfasst damit sechs Wochen. Für die Berechnung wird daher von 252 Behandlungstagen in 9 Zyklen à sechs Wochen ausgegangen. Eine Dosisescalation oder -reduktion wird in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und Sicherheit empfohlen. Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab	• Patienten nach Vortherapie	Zyklisch: einmal alle 2 Wochen	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Everolimus	• Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie	Kontinuierlich: täglich	365
Sunitinib	• Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus	Zyklisch: sechswöchiger Behandlungszyklus (täglich für vier Wochen gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause)	252
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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.

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

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten nach Vortherapie 	26	240 mg pro Behandlungstag	416 DDD ¹ 26 Durchstechflaschen à 40 mg + 52 Durchstechflaschen à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Everolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten nach anti-angiogener Vortherapie 	365	10 mg	365 DDD ² 365 Tabletten à 10 mg
Sunitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten nach Vortherapie mit Temozolomid 	252	50 mg	360 DDD ³ 252 Tabletten à 50 mg
DDD= definierte Tagesdosis; mg = Milligramm				
¹ DDD-Festlegung Nivolumab 15 mg parenteral (DIMDI 2016)				
² DDD-Festlegung Everolimus 10 mg oral (DIMDI 2016)				
³ DDD-Festlegung Sunitinib 35 mg oral (DIMDI 2016)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag. Da Nivolumab individuell entsprechend dem Körpergewicht dosiert wird, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet (Destatis 2015). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 76,3 kg. Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung zu berücksichtigen.

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen (G-BA 2009).

Ergänzend dargestellt werden die Angaben zu DDD-Festlegungen, die der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) entnommen wurden (DIMDI 2016).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

Nivolumab wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation von Opdivo® 10 mg/ml alle zwei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht infundiert (B-MS 2016). Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg (Destatis 2015) ergibt sich eine Dosis von je 228,9 mg, für die je Behandlungstag eine Durchstechflasche zu 4 ml (entsprechend 40 mg) und zwei Durchstechflaschen zu 10 ml (entsprechend je 100 mg) einzusetzen sind (B-MS 2016).

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 6.240 mg, was 416 DDD entspricht (unter Berücksichtigung der amtlich festgelegten DDD von 15 mg):

$$(2 * 100 \text{ mg} + 40 \text{ mg}) * 26 \text{ Behandlungstage pro Jahr} / 15 \text{ mg/DDD} = 416 \text{ DDD}$$

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Everolimus

Laut Fachinformation wird Everolimus kontinuierlich in einer Dosis von einmal 10 mg täglich (je 1 Tablette à 10 mg) verabreicht (Novartis Pharma 2015). Dies entspricht 365 Tabletten pro Jahr.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 3.650 mg, was 365 DDD entspricht (unter Berücksichtigung der amtlich festgelegten DDD von 10 mg):

$$10 \text{ mg} * 1 \text{ Tablette pro Tag} * 365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} / 10 \text{ mg} = 365 \text{ DDD.}$$

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Sunitinib

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Sunitinib wird entsprechend den Angaben der Fachinformation berechnet. Die empfohlene Dosierung von 50 mg Sunitinib einmal täglich als orale Gabe für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema) umfasst damit einen kompletten Behandlungszyklus von sechs Wochen. Für die Berechnung wird daher von 252 Behandlungstagen in 9 Zyklen ausgegangen. Dies entspricht 252 Tabletten pro Jahr.

Laut Fachinformation wird Sunitinib kontinuierlich in einer Dosis von einmal 50 mg täglich (je 1 Hartkapsel à 50 mg) verabreicht (Pfizer Pharma GmbH 2015). Dies entspricht 28 Hartkapseln pro Zyklus und 252 Hartkapseln pro Jahr.

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

Daraus ergibt sich entsprechend der DDD Festlegung von 35 mg eine jährliche Menge von 360 DDD:

$$50 \text{ mg} * 1 \text{ Tablette pro Tag} * 252 \text{ Behandlungstage pro Jahr} / 35 \text{ mg} = 360 \text{ DDD.}$$

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Nivolumab (OPDIVO [®] , Bristol-Myers Squibb), PZN 11024601	731,65 € (40 mg Durchstechflaschen, 4 ml)	689,98 € [1,77 € ¹ ; 39,90 € ²]
Nivolumab (OPDIVO [®] , Bristol-Myers Squibb), PZN 11024618	1.803,94 € (100 mg Durchstechflaschen, 10 ml)	1.702,42 € [1,77 € ¹ ; 99,75 € ²]
Everolimus (AFINITOR [®] , Novartis Pharma), PZN 3300346	14.051,64 € (10 mg Tabletten, 90 Stück)	13.250,65 € [1,77 € ¹ ; 799,22 € ²]
Sunitinib malat (SUTENT [®] , Pfizer Pharma), PZN 4991192	7.214,01 € (50 mg Hartkapseln, 30 Stück)	6.645,36 € [1,77 € ¹ ; 566,88 € ²]
¹ Rabatt nach § 130 SGB V ² Rabatt nach § 130a SGB V GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mg = Milligramm; ml = Milliliter Stand Lauer-Taxe: 15.03.2016		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen

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

Apothekenabgabepreise (Stand: 15.03.2016 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO® InfoSystem) der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

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

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

Alle Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen.

In die in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Rabatte nach § 130b SGB V bereits eingerechnet.

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Die Berechnung der Kosten von Nivolumab wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination von Opdivo® 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche) und Opdivo® 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche) mit den aktuell für die Lauer-Taxe vorgesehenen Apothekenabgabepreisen vorgenommen (Lauer-Fischer 2016b, 2016c).

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 689,98 € für eine Packung Opdivo® 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche à 40 mg) (Lauer-Fischer 2016c) und 1.702,42 € für eine Packung Opdivo® 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche à 100 mg) (Lauer-Fischer 2016b).

Angaben zu den Kosten von Everolimus

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für die Packungen mit 90 Tabletten Afinitor® 10 mg von 14.051,64 € herangezogen (Lauer-Fischer 2016a), woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 13.250,65 € ergeben.

Angaben zu den Kosten von Sunitinib

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für die Packungen mit 30 Tabletten Sutent® 50 mg von 7.214,01 € herangezogen

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

(Lauer-Fischer 2016d), woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 6.645,36 € ergeben.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	26	1.846,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Everolimus	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Sunitinib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert (u.a. G-BA 2014a, 2014b, 2014c).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

„Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen

aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 Euro pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.“

Die Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe wurde zum 01.10.2015 geändert (GKV-SV und DAV 2009, 2015). Die pauschalen Zuschläge sind nun wie folgt abzurechnen (GKV-SV und DAV 2009, 2015): „[...] Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig.“

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet.

Nachfolgend wird für die berücksichtigten Wirkstoffe dargelegt, ob und warum ein Zuschlag für die Berechnung berücksichtigt wurde. Grundlage waren jeweils die Fachinformationen der Wirkstoffe.

Nivolumab: Die intravenöse Verabreichung des Wirkstoffes in der für den Patienten benötigten Menge kann sowohl ohne Verdünnung des Konzentrates als auch nach Verdünnung erfolgen. Es ist in jedem Fall die vorherige Überführung in ein Infusionsbehältnis unter aseptischen Bedingungen und unter Einsatz eines Sterilfilters erforderlich. Besonders im Hinblick auf die Asepsis, sollte die Zubereitung durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden (B-MS 2016). Daher wird für die Kostenberechnung der pauschale Zuschlag für die Herstellung einer Antikörper-haltigen Zubereitung von 71,00 € berücksichtigt.

Everolimus: Everolimus wird oral in Tablettenform verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

Sunitinib: Sunitinib wird oral in Tablettenform verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	• Patienten nach Vortherapie	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Everolimus	• Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie	entfällt	entfällt	entfällt
Sunitinib	• Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus	entfällt	entfällt	entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der

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

Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hinausgehen, werden nicht berücksichtigt (G-BA 2013, 2016a, 2016b).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 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 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entsprechend den Fachinformationen bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Entfällt	Entfällt	Entfällt	Entfällt	Entfällt

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, **Tabelle 3-1**, sowie Abschnitt 3.2.5, **Tabelle 3-2**) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie 	108.311,32 € (106.465,32 €+1.846,00 €) ⁽¹⁾	241.425.932,28 € (130.406.829,28 € – 360.676.695,60 €)
Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus 	108.311,32 € (106.465,32 €+1.846,00 €) ⁽¹⁾	21.878.886,64 € (11.805.933,88 € – 40.075.188,40 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Everolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie 	53.738,75 €	119.783.673,75 € (64.701.455,00 € – 178.950.037,50 €)
Sunitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus 	55.821,02 €	11.275.846,04 € (6.084.491,18 € – 20.653.777,40 €)
(1): Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung der Infusionslösung, jeweils pro Patient und Jahr.			
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Seit 2006 wurden neue Therapieoptionen für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie entwickelt. Zudem befinden sich weitere Substanzen und Substanzkombinationen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms kurz vor der Zulassung, im Zulassungsprozess bzw. in der klinischen Entwicklung der Phase III. Mit Nivolumab konnte ein immunonkologischer Therapieansatz entwickelt werden, der erstmalig eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Everolimus, dem bis dato Therapiestandard bei Patienten, die eine antiangiogenetische Vortherapie erhalten haben.

Therapieoptionen sind gemäß der gültigen S3-Leitlinie heterogen, insbesondere für vorbehandelte Patienten (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Je nach Therapiesituation und Vorbehandlung umfassen sie die Wirkstoffe Axitinib, Everolimus, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib (in alphabetischer Reihenfolge).

Aufgrund der hohen Marktdynamik und der dadurch entstehenden therapeutischen Vielfalt sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus wird der künftige Einsatz durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt jeder Therapieentscheidung beeinflusst, zu denen keine hinreichend belastbaren Daten vorliegen, die das Ausmaß vom Einfluss dieser Faktoren beschreiben. Eine begründete und belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Nivolumab ist aus diesen Gründen nicht möglich. Aufgrund der erstmalig signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens bei besserer Verträglichkeit und Lebensqualität im Vergleich zu Everolimus (siehe Modul 4 für Details), geht B-MS davon aus, dass eine Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet Nivolumab erhalten wird.

Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren auf den erwartbaren Versorgungsanteil für Nivolumab dargestellt. Patientenpräferenz und Versorgungskontext

Ist eine systemische Therapie indiziert, könnten nachfolgende Gründe bei einem Teil der Patienten in der Zielpopulation gegen eine Therapie mit Nivolumab sprechen:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung des Patienten gegen eine Immuntherapie mit Nivolumab, wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsprofils oder der regelmäßigen Infusionsgabe. Es wird aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation, des patientenrelevanten Zusatznutzens und aufgrund des als behandelbar einzustufenden Nebenwirkungsprofils davon ausgegangen, dass nur wenige Patienten aus diesen Gründen keine Therapie mit Nivolumab erhalten werden.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen, wie z. B. den Einsatz eines TKI oder auch für den Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

In der Fachinformation von Nivolumab sind lediglich die Kontraindikationen „Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“ angegeben (B-MS 2016). Es wird aber aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nivolumab erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab konnten bislang ausschließlich innerhalb der Zulassungsstudien gewonnen werden. Eine Übersicht der Abbruchraten ist der Tabelle 3-S zu entnehmen.

Tabelle 3-S: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab

Studie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Therapieabbruch unter Nivolumab wegen UE
CA209-025	Erwachsenen mit vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom	17,7 % (72/406) ^a
a: Quelle: Modul 4D, Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4		

Versorgungssituation mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Vor dem Hintergrund der klinischen Daten von Nivolumab kann davon ausgegangen werden, dass mit der Zulassung ein Großteil der bisher mit Everolimus behandelten Patienten Nivolumab erhalten wird, ebenso wie Patienten, die bisher nach einer Temsirolimus-Therapie Sunitinib erhalten haben. Die Entscheidung für Nivolumab wird sich dabei an der Frage ausrichten, ob diese Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es wird erwartet, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die überwiegende Mehrheit der Patienten ihre Therapie mit Nivolumab im ambulanten Bereich (uro-onkologisch tätige Praxen oder Klinikambulanzen) erhalten wird. Es wird davon ausgegangen, dass Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet im Krankenhaus fast vollständig im Rahmen der ambulanten Behandlung (§§ 116, 116a, 116b, 117 SGB V in Verbindung mit der Arzneimittelversorgung nach § 129a SGB V) verabreicht wird. Der Einsatz von Nivolumab im stationären Versorgungsbereich wird daher in diesem Dossier als vernachlässigbar eingeschätzt.

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

Aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab bei Patienten im Anwendungsgebiet D wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verwaltungsdaten beschreiben lassen. Es ist allerdings davon auszugehen, dass vor dem Hintergrund der klinischen Daten von Nivolumab ein Großteil der durch die Zulassung umfassten Patienten Nivolumab erhalten wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei

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

der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen sowie der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem) zu Preisen, Rabatten sowie verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen. Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“. Die Angaben zu DDD-Festlegungen wurden dem amtlichen ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr 2016 des DIMDI entnommen (DIMDI 2016), der Jahresverbrauch an DDD wurde auf Basis der praktisch einsetzbaren Darreichungsformen ermittelt. Die durchschnittliche Körperoberfläche, die für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung (Destatis 2015). Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung einbezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2016. *Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* Stand: April 2016.
2. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2015. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.0, September 2015, AWMF-Registernummer: 043/017OL*. Verfügbar unter: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdowndloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 28.09.2015.

3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2016. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2016/atc-ddd-amtlich-2016.pdf>, abgerufen am: 13.01.2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2009. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Besondere Arzneimittel Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Everolimus*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1097/2009-12-17-AMR11-SN-Everolimus_TrG.pdf, abgerufen am: 13.01.2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axitinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1675/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib.pdf, abgerufen am: 29.01.2016.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Radium-223-dichlorid*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2007/2014-06-19_AM-RL-XII_Radium-223_2014-01-01-D-094_BAnz.pdf, abgerufen am: 28.01.2016.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2118/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_BAnz.pdf, abgerufen am: 28.01.2016.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014c. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf, abgerufen am: 28.01.2016.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_BAnz.pdf, abgerufen am: 11.03.2016.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184.pdf, abgerufen am: 11.03.2016.

11. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband (DAV) 2009. *Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung)*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf, abgerufen am: 29.01.2016.
12. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband (DAV) 2015. *Hilfstaxe Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen: Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf, abgerufen am: 29.01.2016.
13. Lauer-Fischer 2016a. *Preis-Info Afinitor 10mg Tabletten (90 Stück)*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 11.03.2016.
14. Lauer-Fischer 2016b. *Preis-Info OPDIVO 10mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 10 ml*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 11.03.2016.
15. Lauer-Fischer 2016c. *Preis-Info OPDIVO 10mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 4 ml*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 11.03.2016.
16. Lauer-Fischer 2016d. *Preis-Info Sutent 50mg Hartkapseln (30 Stück)*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 11.03.2016.
17. Novartis Pharma 2015. *Fachinformation Afinitor®* Stand: März 2015.
18. Pfizer Pharma GmbH 2015. *Fachinformation Sutent® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln* Stand: Juni 2015.
19. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015. *Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>, abgerufen am: 11.01.2016.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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 (B-MS 2016a):

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt 3 mg/kg Körpergewicht, die alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. 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 1 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO		
Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	OPDIVO 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 OPDIVO dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2 oder 3	OPDIVO aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie OPDIVO dauerhaft ab

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO		
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	OPDIVO 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 OPDIVO dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	OPDIVO aufschieben, bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie OPDIVO dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis	OPDIVO aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^a fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 2 Nebenniereninsuffizienz	
	Grad 3 Diabetes	
	Grad 4 Hypothyreose	Dauerhaftes Absetzen von OPDIVO
	Grad 4 Hyperthyreose	
	Grad 4 Hypophysitis	
Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz		
Grad 4 Diabetes		
Immunvermittelter Hautausschlag	Hautausschlag Grad 3	OPDIVO aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4	Setzen Sie OPDIVO 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 Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.		

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

OPDIVO sollte auch dauerhaft abgesetzt werden bei immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation (siehe Abschnitt 4.4) persistieren, oder wenn die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann.

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Die Daten von Patienten ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Score ≥ 2 waren von den klinischen Studien zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten 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 bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml verdünnt infundiert werden.

Für Anweisungen zur 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

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

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

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

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

Anwendung von Nivolumab bei Melanom-Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit beginnen (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendung von Nivolumab bei NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf beginnen. Beim NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie wurde innerhalb der ersten 3 Monate bei den mit Nivolumab behandelten Patienten eine höhere Anzahl an Todesfällen beobachtet verglichen mit den mit Docetaxel behandelten Patienten. Faktoren, die in Verbindung mit frühen Todesfällen stehen, waren schlechtere prognostische Merkmale und/oder aggressiver Krankheitsverlauf in Kombination mit niedriger oder fehlender Tumor-PD-L1-Expression (siehe Abschnitt 5.1).

Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

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

Immunvermittelte Kolitis

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

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

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab 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 Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der

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

Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, muss Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden.

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Nephritis oder Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis und 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 dauerhaft abgesetzt und es sollte mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien 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

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

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

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

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

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

Immunvermittelter Hautausschlag

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

In seltenen Fällen wurde eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder TEN auftreten, sollte die Behandlung mit Nivolumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Nivolumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung von Nivolumab empfohlen.

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1% der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Hypophyseninsuffizienz und myasthenes Syndrom.

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

Infusionsreaktionen

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

Spezielle Patientenpopulationen

Melanom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von den klinischen Studien mit Nivolumab ausgeschlossen. Patienten mit okulärem Melanom waren von den klinischen Studien zum Melanom ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Studie CA209037 Patienten ausgeschlossen, die eine Nebenwirkung vom Grad 4 hatten, die in Zusammenhang mit einer anti-CTLA-4-Therapie stand (siehe Abschnitt 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Nivolumab bei vorher unbehandelten Patienten mit positiver BRAF-Mutation des Melanoms

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder einer Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten hatten, waren von den klinischen Studien bei NSCLC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Nierenzellkarzinom

Patienten wurden von der pivotalen Studie zum Nierenzellkarzinom ausgeschlossen bei Vorhandensein von Gehirnmastasen oder Gehirnmastasen in der Vorgeschichte, bei aktiver Autoimmunerkrankung oder bei einer Erkrankung, die eine Behandlung mit einer systemischen Immunsuppression erfordert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens im individuellen Einzelfall angewendet werden.

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

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

Patientenkarte

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Arten von Wechselwirkungen

Systemische Immunsuppression

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Wirksame Verhütungsmethoden sind für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Nivolumab anzuwenden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es unwahrscheinlich, dass Nivolumab die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden,

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

beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[...]

4.9 Überdosierung

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

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat

Natriumchlorid

Mannitol (E421)

Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)

Polysorbat 80

Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)

Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Nach dem Öffnen:

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

Nach der Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung wurde die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen OPDIVO-Lösung unter lichtgeschützter Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C für 24 Stunden nachgewiesen, davon maximal 4 Stunden bei 20°C-25°C und Raumbeleuchtung (dieser 4-Stunden-Zeitraum sollte die Zeitdauer für die Anwendung des Arzneimittels beinhalten).

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.

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.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

Die verordnete Dosis für den Patienten wird in mg/kg Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Die Gesamtdosis Nivolumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg x die empfohlene Dosis in mg/kg.
- Das Volumen des OPDIVO-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des OPDIVO-Konzentrats beträgt 10 mg/ml).

Zubereitung der Infusion

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung. Die Infusion sollte unter Standard-Vorsichtsmaßnahmen für den sicheren Umgang mit intravenösen Agenzien unter einem Abzug mit Laminarströmung oder einer Sicherheitswerkbank zubereitet werden.

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 bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml. Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen. 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. Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

Anwendung

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

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

Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten.

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

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

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

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

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“ (B-MS 2016a)

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 (EU-Kommission 2016).

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss (EU-Kommission 2016).

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt (EU-Kommission 2016):

„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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.“ (EU-Kommission 2016)

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 (EU-Kommission 2016):

„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

Vor der Markteinführung von OPDIVO muss sich der Zulassungsinhaber in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde hinsichtlich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und jeglicher anderen Aspekte des Programms abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, ein Bewusstsein für die mit der Anwendung von OPDIVO verbundenen, potenziellen immunvermittelten Nebenwirkungen zu schaffen und dafür, wie diese zu behandeln sind und die Patienten bzw. deren Betreuer hinsichtlich der Anzeichen und Symptome zur frühzeitigen Erkennung dieser Nebenwirkungen zu sensibilisieren.

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

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

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenkarte“ (EU-Kommission 2016)

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte (B-MS 2016b) und eine Patientenkarte (B-MS 2016c) erstellt wurden. 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“ (EU-Kommission 2016):

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): 1. Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für die Studie CA209037 vorlegen: Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit Nivolumab versus einer Behandlung nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastatischem) Melanom mit Progression nach einer Anti-CTLA-4-Therapie.	Der abschließende Studienbericht ist bis zum 30. Juni 2016 vorzulegen
2. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): 2. Der Zulassungsinhaber muss eine aktualisierte Auswertung der OS-Daten für die Studie CA209066 vorlegen: Eine Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit Nivolumab versus Dacarbazin bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Melanom vom BRAF-Wildtyp ohne Vorbehandlung.	Die aktualisierten Daten/der Studienbericht ist bis zum 31. Dezember 2015 vorzulegen
3. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): Der Zulassungsinhaber muss aktualisierte OS-Daten für die Studie CA209017 vorlegen: Eine randomisierte Phase-III-Studie mit Nivolumab versus Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, bei denen es während oder nach einer Vorbehandlung mit einer Zweifachchemotherapie auf Platinbasis zu einer Progression kam.	Die aktualisierten Daten sind bis zum 31. Dezember 2015 vorzulegen

Beschreibung	Fällig am
4. Die Untersuchungen zur Verwendbarkeit von Biomarkern für die Einschätzung der Wirksamkeit von Nivolumab sind fortzuführen, insbesondere:	
1. Fortführung der Untersuchung zur Bestimmung des optimalen Grenzwerts des positiven PD-L1-Status basierend auf der derzeit angewendeten Assay-Methode, um dessen Nutzen für die Voraussage einer Wirksamkeit von Nivolumab herauszufinden. Diese Analysen werden in den Studien CA209037 und CA209066 bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom durchgeführt.	30. September 2015
2. Weitergehende Untersuchung der Eignung anderer Biomarker außer dem PD-L1-Expressionsstatus auf Tumorzellmembranlevel durch IHC (z.B. andere Methoden/Assays und damit verbundene Grenzwerte, die sich als empfindlicher und spezifischer erweisen könnten, um das Ansprechen auf eine Behandlung voraussagen zu können, basierend auf PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrierenden Lymphozyten mit Messung der CD8+T-Dichte, RNA-Signatur, etc.) zur Voraussage einer Wirksamkeit von Nivolumab. Diese werden für alle zugelassenen Indikationen zur Verfügung gestellt:	30. September 2017
- Melanom: Studien CA209038 und CA209066	31. März 2018
- NSCLC: Studie CA209017, CA209057 und CA209026	31. März 2018
- RCC: Studie CA209025 und CA209009	31. März 2017
3. Weitergehende Untersuchung zur Interaktion zwischen PD-L1- und PD-L2-Expression in den Phase-I-Studien CA209009, CA209038 und CA209064.	
4. Weitergehende Untersuchung der assoziativen Analysen zwischen PD-L1- und PD-L2-Expression, die in den Studien CA209066, CA209057 und CA209025 durchgeführt werden.	30. Juni 2018
5. Weitergehende Untersuchung zu einer möglichen Änderung des PD-L1-Status des Tumors während der Behandlung und/oder einer Tumorprogression in den Studien CA209009, CA209038 und CA209064.	30. September 2017

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde ein aktualisierter Risiko-Management-Plan Version 4.0 eingereicht, der vom CHMP akzeptiert hat (EMA 2016).

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) akzeptierte den eingereichten RMP. Das CHMP bestätigte diese Entscheidung mit Änderungen in Bezug auf Sicherheitsdaten. In Abhängigkeit vom Ergebnis der Diskussion im CHMP, könnte eine Aktualisierung des Risiko-Management-Plans notwendig sein (EMA 2016).

In der Indikation Nierenzellkarzinom werden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert (EMA 2016)

Wichtige identifizierte Risiken sind immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis oder renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathie, immunvermittelter Hautausschlag, andere immunvermittelte Nebenwirkungen und diverse infusionsbedingte Reaktionen (EMA 2015).

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität und Herzrhythmusstörungen genannt (EMA 2015).

In der Rubrik fehlender Informationen werden die Patientengruppen der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren, Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen sowie diejenigen, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, aufgeführt (EMA 2015).

Neben den routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen in Form der Gebrauchs- und Fachinformation werden aufgrund der immunvermittelten Risiken als zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen entsprechendes Schulungsmaterial für Ärzte und eine Patientenkarte genannt (EMA 2015).

Die Zusammenfassung des EU-RMP im EPAR enthält zudem eine Übersicht der nach der Zulassung geplanten Studien (post-authorisation development plan) (EMA 2015), siehe Tabelle 3-T. Diese enthält u.a. die bereits in Absatz 3.4.3 beschriebenen „Maßnahmen nach der Zulassung“ aus Anhang IIB (EU-Kommission 2016), die als Bedingung für die Zulassung auferlegt sind und die terminierte Einreichung aktualisierter Daten aus der Studie CA209-017 und von Analysen aus den Studien CA209-009, CA209-026, CA209-037, CA209-038, CA209-064, CA209-066 und CA209-025 vorsehen. Im Bewertungsbericht des CHMP werden als weitere Maßnahmen nach der Zulassung die Studien CA2099-374 für Patienten mit nicht klarzelliger Histologie und die Prüfung der Auswirkungen verschiedener Biomarker auf die Wirksamkeit von Nivolumab für alle zugelassenen Anwendungsgebiete (EMA 2016).

Tabelle 3-T: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung, immunvermittelte Endokrinoopathien, immunvermittelter Hautausschlag, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Warnungen in SmPC vor den Risiken der immunvermittelten Pneumonitis, immunvermittelten Kolitis, immunvermittelten Hepatitis, immunvermittelten Nephritis oder Nierenfunktionsstörung, immunvermittelten Endokrinoopathien, immunvermittelter Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und enthaltene entsprechende spezifische Vorgaben zur Überwachung sowie zu ihrem Management, einschließlich Aufschieben oder Abbruch der Behandlung und Behandlung mit Cortikosteroiden (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 je nach Bedarf). Weitere Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 aufgeführt. Zusätzlich enthält die Gebrauchsinformation spezifische Warnungen und Beschreibungen der wichtigsten Sicherheitsinformationen in patientenverständlicher Sprache.	Kommunikationsplan zur weiteren Steigerung der Aufmerksamkeit des medizinischen Fachpersonals auf wichtige Risiken und den angemessenen Umgang damit. BMS stellt potentiellen verschreibenden Ärzten zum Markteintritt zwei Kommunikationsmittel zur Verfügung: <ul style="list-style-type: none"> • Anleitung zur Behandlung der Nebenwirkungen • Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Warnung in SmPC vor schweren Infusionsreaktionen in Abschnitt 4.4 und Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Embryofötale Toxizität in SmPC beschrieben in Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit Zusätzlich enthält die Gebrauchsinformation die spezifische Beschreibung der wichtigsten Sicherheitsinformation in patientenverständlicher Sprache.	Keine
Immunogenität	SmPC Abschnitt 4.8 Immunogenität	Keine
Herzrhythmusstörungen	SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Fehlende Informationen		
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Unterabschnitt Kinder und Jugendliche	Keine

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

Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte in Abschnitt 4.4 des SmPC	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	SmPC Abschnitt 4.4 Spezielle Patientenpopulationen und Abschnitt 4.5 Systemische Immunsuppression	Keine
SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)		

Quelle: EMA 2015

Die Anforderungen bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von B-MS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte (B-MS 2016b) und eine Patientenkarte (B-MS 2016c) erstellt wurden (siehe auch 3.4.2).

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.

3.4.5 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 Therapieverstehens, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) zu Grunde, insbesondere die Fachinformation (B-MS 2016a), die Produktinformation (EU-Kommission 2016) und die positive Opinion des CHMP (EMA 2016). Des Weiteren wurden die Information für behandelnde Ärzte „Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen“ (B-MS 2016b) sowie für die Patienten als Patientenkarte (B-MS 2016c) herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2016a. *Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* Stand: April 2016.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2016b. *OPDIVO (Nivolumab) Informationsbroschüre für Ärzte* Stand: April 2016. *Data on File*.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2016c. *OPDIVO (Nivolumab) Patientenkarte* Stand: April 2016. *Data on File*.
4. Europäische Kommission (EU-Kommission) 2016. *Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Anhang II, Anhang III - Etikettierung und Packungsbeilage, Anhang IV - Schlussfolgerung der Europäischen Arzneimittel-Agentur zum Antrag auf Ein-Jahres-Vermarktungsschutz* (2016)2080 of 04/04/2016. *Data on file*.
5. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Summary of the risk management plan (RMP) for Opdivo (nivolumab)*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003985/WC500186052.pdf, abgerufen am: 07.03.2016.
6. European Medicines Agency (EMA) 2016. *CHMP Rapporteurs Joint Response Assessment report on the RSI for OPDIVO* Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0008. *Data on File*.