

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 F

*Zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären
klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach
einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und
Behandlung mit Brentuximab Vedotin*

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

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	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	100
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	106
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	107

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	69
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	70
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).....	71
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	72

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Zusatztable 3-A: Histologische Klassifikation des Hodgkin-Lymphoms	15
Zusatztable 3-B: Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms	16
Zusatztable 3-C: Neuerkrankungen, Erkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland (Bezugsjahr 2008), gemäß Robert Koch-Institut.....	27
Zusatztable 3-D: Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland im Zeitverlauf, gemäß Robert Koch-Institut	28
Zusatztable 3-E: Erwartete Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland für die nächsten 5 Jahre.....	29
Zusatztable 3-F: Zielpopulation für Nivolumab für Patienten, die nach einer autologen Stammzelltransplantation ein rezidivierendes oder refraktäres cHL aufweisen	32
Zusatztable 3-G: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen	66
Zusatztable 3-H: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab bei Hodgkin-Lymphom.....	76
Zusatztable 3-I: Krankenhausfälle in Deutschland mit Hodgkin-Lymphom im Zeitverlauf.....	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Unbehandelte 5-, 10-, 15- und 20-Jahres Überlebensrate bei cHL nach Stadium	17
Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate nach Geschlecht (links) sowie absolute Zahlen (rechts) für die ICD10 C81 (Hodgkin-Lymphom) in Deutschland	25
Abbildung 3: Altersverteilung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom in Deutschland.....	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABVD	Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison
BEAM	BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin] und Mephalan
BMI	Body Mass Index
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BSC	Best Supportive Care
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis-related groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA (auch: EMEA)	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHSg	German Hodgkin Study Group
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Krankheit
HL	Hodgkin-Lymphom
HDCT	Hochdosismotherapie
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k.A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KOF	Körperoberfläche
LD	Lymphocyte-depleted Type (lymphozytenarmer Typ)
MC	Mixed Cell type (Mischzelltyp),
min	Minuten
MMR	Mediastinal Mass Ratio (mediastinales Massenverhältnis)
MTR	Mediastinal Thoracic Ratio (Mediastinum/Thorax-Quotient)
NA	nicht anwendbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCIC	National Cancer Institute Canada
NLPHL, LPHD	Noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom; Synonym: noduläres Paragranulom
n.v.	nicht verfügbar
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PZN	Pharmazentralnummer
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SCT oder SZT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SPC	Summary of Product Characteristics

VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Anmerkung:

Zur besseren Lesbarkeit wurde meist die männliche Form (z.B. „Responder“, „Patient“, „Arzt“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche Form gemeint.

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.

Nivolumab (Opdivo®) ist zugelassen zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für diese Patientenpopulationen nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin ist gemäß G-BA:

a) Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:

- allogene Stammzelltransplantation

oder

- HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosismotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)

b) Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien

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).

Ein Beratungsgespräch hat am 18.04.2016 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung: 2016-B-019). Das Beratungsprotokoll in der finalen Fassung ist als Quelle beigelegt (2).

Zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) führt der G-BA aus:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) ist:

„A) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin:

Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:

- allogene Stammzelltransplantation

oder

- HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosismchemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)

Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien

[...]“ (2)

Der Festlegung des G-BA zu dieser Therapiesituation wird gefolgt. Allerdings wird eine Unterteilung in letztlich drei Subgruppen bzw. Therapiesituationen angesichts der sehr geringen Patientenzahlen in dieser mehrfach vorbehandelten Therapiesituation als problematisch und nur begrenzt sinnvoll gesehen. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass eine HDCT gefolgt von ASCT nur bei Patienten mit „Spätrezidiv“ empfohlen wird, bei denen eine erste HDCT und ASCT zu einer ausreichend langen Remission - d.h. >12 Monate - geführt hat (3). Bei den Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, ist zu berücksichtigen, dass die meisten für Hodgkin-Lymphom zugelassenen Therapien (2) keine Option darstellen: teilweise wurden sie in der Standardprimärtherapie gegeben, teils sind sie in dieser Therapiesituation keine klinisch empfohlenen Therapien. Hingegen sind relevante klinische Optionen „off-label“ (3-5).

Die im Beratungsgespräch ebenfalls mit dem G-BA besprochenen Therapiegebiete „B)“ und „C)“ (2) sind nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebietes und werden in diesem Dossier nicht weiter behandelt.

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.

Das Anwendungsgebiet wurde der aktuellen Fachinformation entnommen (1). Es hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-019) stattgefunden und im vorliegenden Dossier erfolgt keine Abweichung von der vom G-BA bestimmten ZVT für das Anwendungsgebiet post ASCT, post Brentuximab Vedotin. Deshalb war zusätzlich zur Niederschrift des Beratungsgesprächs (2) keine gesonderte Recherche weiterer Informationen erforderlich. Für die Beratungsanfrage erfolgten zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet eine systematische Leitlinienrecherche sowie eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichten, deren Ergebnisse bei der Darstellung berücksichtigt wurden.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2016. [Aufgerufen am 23.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-019 Nivolumab zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms. 2016.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Onkopedia Leitlinien. Hodgkin-Lymphome. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. 2.2016. [Aufgerufen am 21.10.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>.
4. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2014;25:iii70-iii5.
5. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin lymphoma, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [online]. 2016 updated June 21. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.

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.

Erkrankung

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Die Tumorzellen des klassischen Hodgkin-Lymphoms werden als Hodgkin- (einkernig) oder Reed-Sternberg Zellen (mehrkernig) bezeichnet. Sie tragen typischerweise die Antigene CD30 und CD15. Das HL gehört zu den seltenen Krebserkrankungen. In Deutschland erkrankten im Jahr 2012 etwa 2.230 Menschen neu am Hodgkin-Lymphom (ICD 10: C81), es wird von 2.400 Neuerkrankungen für das Jahr 2016 ausgegangen (1). Dies sind 2,5 (Frauen) bis 3,2 (Männer) Fälle pro 100.000 Einwohner. Das HL ist trotz seiner Seltenheit eine der häufigsten malignen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter. Es bestehen ein Altersgipfel bei der Erkrankung zwischen 15 und 34 Jahren und ein weiterer bei >70 Jahren (1). Nur etwa 30% der erwachsenen HL Patienten sind über 65 Jahre alt.

Klinisch präsentieren sich ca. 70% der Patienten, die an einem HL erkrankt sind, mit einer schmerzlosen Lymphknotenschwellung. Am häufigsten betroffen sind hierbei die zervikalen Lymphknoten (ca. 70%), seltener die axillären oder inguinalen Lymphknoten. Die mediastinalen Lymphknoten sind bei ca. 60% der Patienten bei Diagnosestellung betroffen. Etwa 40% der Patienten weisen zusätzlich eine sogenannte B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) auf (2). Es kann auch zu Leistungsminderung, Pruritus und Lymphknotenschmerz nach Alkoholgenuß (sog. „Alkoholschmerz“; selten, aber charakteristisch für das Hodgkin-Lymphom) kommen. Bei Patienten mit ausgedehntem Lymphknotenbefall oder bei einer Organbeteiligung des Hodgkin-Lymphoms kann es auch zu weiteren Symptomen wie beispielsweise Reizhusten, abdomineller Schwellung und Druckschmerz (etwa bei Hepato- oder Splenomegalie), Veränderungen des Blutbildes bei Knochenmarksbefall oder neurologischen oder endokrinen Störungen kommen (2).

Die Diagnose des HL basiert regelmäßig auf einer Lymphknotenbiopsie bzw. einem Präparat nach Lymphknotenentfernung. Dort wird nach einem charakteristischen histologischen

Befund (invasives Wachstum mit Zerstörung der Lymphknoten-Follikel, Anwesenheit von einkernigen Hodgkin-Zellen sowie mehrkernigen Reed-Sternberg Zellen) und den charakteristischen immunohistologischen Markern (beim klassischen Hodgkin-Lymphom CD30 auf den HRS-Zellen) gesucht, um die Diagnose stellen zu können. Bei der histologischen Diagnose soll dabei eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen erfolgen (2).

Zusatztable 3-A: Histologische Klassifikation des Hodgkin-Lymphoms

Histologische WHO-Klassifikation	Beschreibung	Anteil an allen Hodgkin-Lymphomen
I	Noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom	5%
II	Klassisches Hodgkin-Lymphom; wird in 4 Subtypen unterteilt: a) Nodulär-sklerosierender Typ 65% b) Mischtyp 25% c) Lymphozytenreicher Typ 4% d) Lymphozytenarmer Typ 1%	95%

Quelle: zitiert nach (2)

Innerhalb der Diagnose cHL hat die histologische Subklassifikation bisher keine therapeutischen Konsequenzen. Das noduläre lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom ist vom cHL abzugrenzen, eine Zulassung von Nivolumab besteht nur für das cHL (3).

Erkrankungsverlauf und Klassifikation

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, zu dem insbesondere die Lymphknoten, die Milz, der Thymus, das Knochenmark, der Waldeyer-Rachenring, der Blinddarm und die Peyer-Plaques des Ileums gezählt werden. Basierend auf dem Ausmaß des Befalls erfolgt die Stadieneinteilung des HL nach der Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation:

Zusatztable 3-B: Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms

Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion oder Ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischen Gewebe
Zusatz A	Es liegen keine B-Symptome vor
Zusatz B	Es liegen B Symptome (Fieber > 38°C u./o. Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust) vor

Quelle: entnommen aus (2)

Der Zusatz „A“ bzw. „B“ beschreibt hierbei das Vorliegen von Lymphom-assoziiierter B-Symptomatik. Die B-Symptomatik ist definiert als Fieber >38°C und / oder Nachtschweiß und / oder ungewollter Gewichtsverlust von >10% des Körpergewichts in den vergangenen 6 Monaten. Aufgrund der direkten Spürbarkeit der B-Symptomatik als Krankheitszeichen für den Patienten ist diese patientenrelevant.

Die dargestellte Stadieneinteilung bildet eine wichtige Grundlage der Therapieentscheidung. Unbehandelt verläuft die Erkrankung je nach Stadium unterschiedlich schnell tödlich, wie aus historischen Patientenserien bekannt ist (siehe Abbildung 1).

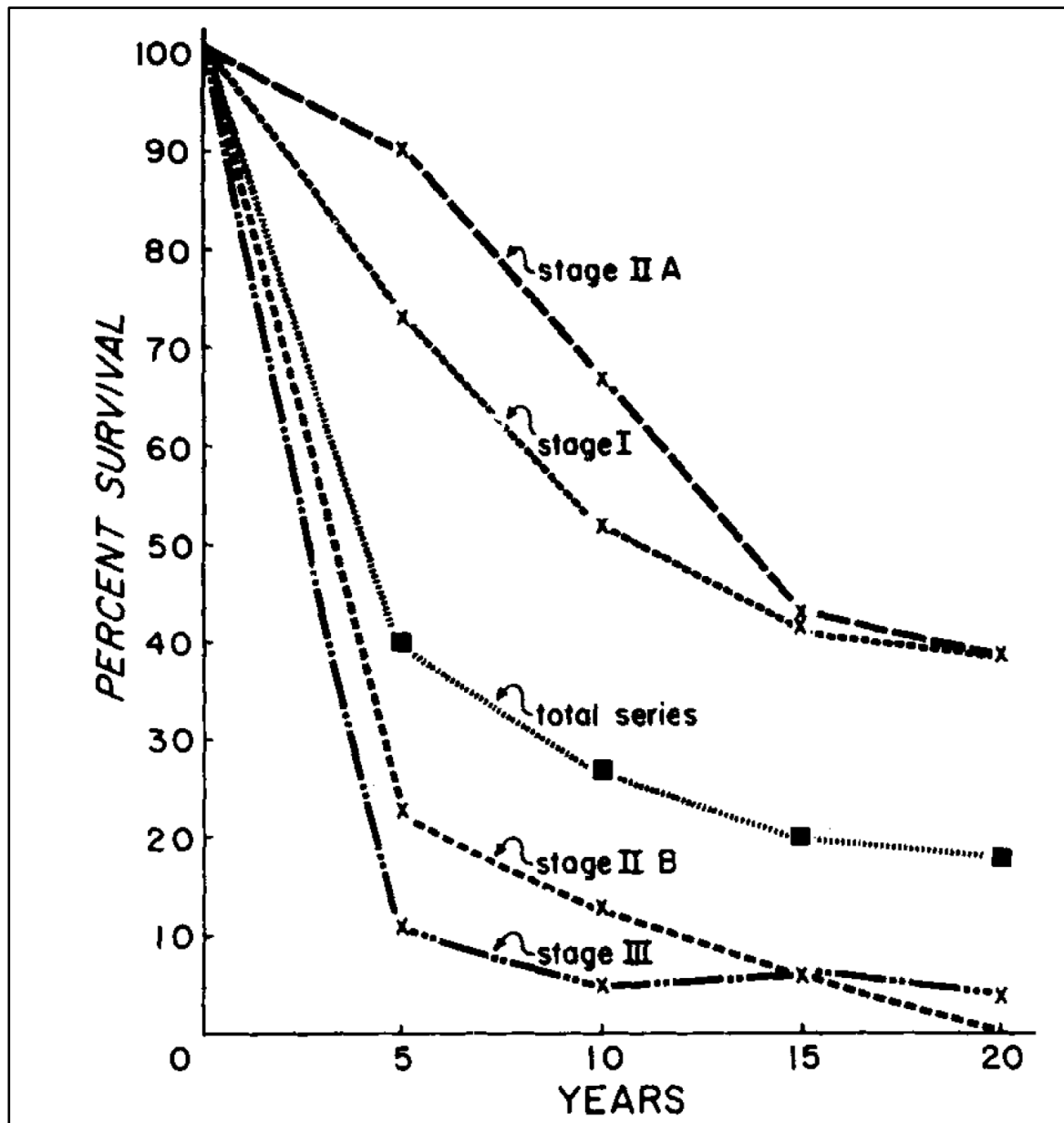


Abbildung 1: Unbehandelte 5-, 10-, 15- und 20-Jahres Überlebensrate bei cHL nach Stadium
Quelle: (4)

Heute werden zusätzlich verschiedene weitere, fest definierte Risikofaktoren der Erkrankung berücksichtigt. Allerdings ist deren Definition teilweise je nach Studiengruppe bzw. Leitlinie etwas unterschiedlich bzw. werden unterschiedliche dieser Risikofaktoren berücksichtigt (5). Die deutschen Leitlinien definieren zusätzlich zu den o.g. Stadien als Risikofaktoren (2, 6):

- Vorliegen eines großen Mediastinaltumors, gemessen im Röntgenbild des Brustkorbs; der Tumor gilt als groß, wenn er ein Drittel des Brustkorbquerdurchmessers oder mehr misst

- Extranodalbefall – jede Ausbreitung des Tumors, die über die Lymphknoten, die Milz, den Thymus, den Waldeyer-Rachenring, den Blinddarm und die Peyer-Plaques hinausgeht
- Hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit (≥ 50 mm/h ohne B-Symptome, ≥ 30 mm/h wenn B-Symptome vorhanden sind)
- Drei oder mehr Lymphknotenareale sind betroffen (Lymphknotenareale entsprechen nicht der Lymphknotenregion in der Ann-Arbor-Einteilung, sondern sie umfassen zum Teil mehrere Lymphknotenregionen)

Gemäß der deutschen Leitlinien (2, 6) ergibt sich damit eine Einteilung in:

1. Frühe Stadien

- Stadium I A o. B und II A o. B nach Ann-Arbor ohne Risikofaktoren

2. Mittlere Stadien

- Stadium I A o. B und Stadium II A mit einem oder mehreren Risikofaktoren
- Stadium II B, wenn die Risikofaktoren hohe BSG u./o. ≥ 3 Lymphknotenareale vorliegen

3. Fortgeschrittene Stadien:

- Stadium II B, wenn die Risikofaktoren E-Befall u./o. großer Mediastinaltumor vorliegen
- Stadium III A o. B
- Stadium IV A o. B

Erkrankungsursachen

Die genaue Erkrankungsursache ist nicht bekannt. Allerdings werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert. So weisen Studien auf eine Bedeutung des Epstein-Barr-Virus hin. Auch Patienten mit einer HIV Infektion oder nach einer Organtransplantation haben ein erhöhtes Risiko für Hodgkin-Lymphom (2). Daneben gibt es Hinweise auf lebensstilbedingte Risikofaktoren wie etwa Rauchen (2).

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Das Risiko, zu erkranken, ist für Männer und Frauen in Deutschland etwa gleich (1). Es bestehen ein Altersgipfel zwischen 15 und 34 Jahren und ein weiterer bei >70 Jahren (1). Nur

etwa 30% der erwachsenen HL Patienten sind über 65 Jahre alt, insofern handelt es sich – im Gegensatz zu zahlreichen anderen hämatologischen Erkrankungen – um eine Erkrankung, die auch sehr junge Patienten betreffen kann. Dies stellt bei der Therapiewahl eine besondere Herausforderung dar (z.B. Gefahr sekundärer Neoplasien, Beeinträchtigung der Fertilität).

Zielpopulation

Beim cHL wird in frühen Therapiesituationen das Ziel verfolgt, eine komplette Remission zu erreichen. Wird dieses nicht erreicht, so soll eine (erneute) Möglichkeit für eine potentiell heilende Stammzelltransplantation erreicht werden (siehe auch Abschnitt 3.1.2). Nivolumab bei cHL wird bei mehrfach vorbehandelten Patienten eingesetzt, die nach einer (nicht erfolgreichen) primären Therapie und nach einer autologen Stammzelltransplantation sowie Behandlung mit Brentuximab Vedotin dennoch keine Remission erreicht oder ein Rezidiv entwickelt haben. Die Zielpopulation für Nivolumab wird entsprechend der Fachinformation definiert (3):

“OPDIVO ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.”

Derzeit existieren keine einheitlichen Therapiestandards für die Behandlung von Patienten in dieser Therapiesituation (2, 5-8). Vom G-BA wurde dabei festgestellt, dass bei Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, eine allogene oder eine weitere autologe Stammzelltransplantation erfolgen soll, bzw. andernfalls eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vorthapien (9). Dies entspricht der Umsetzung eines kurativen Therapieansatzes, soweit möglich.

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.

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung, für die in den frühen Therapiesituationen sehr effiziente Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Im Gegensatz zum unbehandelt ungünstigen Verlauf (siehe Abbildung 1) wird heute über alle Stadien eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von rund 84% bei Männern und 86% bei Frauen erreicht (1). Die Ersttherapie des cHL erfolgt mittels einer kombinierten Chemotherapie je nach Stadium, ggf. auch kombiniert mit Strahlentherapie (2, 5-7). Etablierte Chemotherapie-Schemata sind dabei das ABVD-Regime (Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) oder das BEACOPP-Regime (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison). Nur wenige Patienten (etwa 15%) erleiden nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv (10, 11). Beim Rezidiv erfolgt eine erneute Kombinationschemotherapie und sofern vom Alter (bis 65 Jahre) und Allgemeinzustand möglich eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) (2, 5-7). Insgesamt lässt sich so für die meisten Patienten eine erfolgreiche Behandlung erreichen. Im Gegensatz zu vielen anderen Krebserkrankungen ist beim Hodgkin-Lymphom das Ziel der Therapie in diesen frühen Therapiesituationen kurativ (2, 6).

Ist keine ASCT möglich oder ist das HL refraktär (kein Ansprechen oder Progression innerhalb von 90 Tagen) oder erfolgt ein Rezidiv nach ASCT, so bestehen keine einheitlichen Therapiestandards. In dieser Situation werden verschiedene therapeutische Optionen wie beispielsweise allogene Stammzelltransplantation, palliative Mono- oder Kombinationschemotherapie, Radiotherapie oder Therapie mit Brentuximab Vedotin angewandt (2, 5-7). Brentuximab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und besteht aus einem auf CD30 gerichteten monoklonalen Antikörper und dem Antimikrotubuli-Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE) (12). Brentuximab Vedotin ist seit einiger Zeit als Medikament mit vom G-BA festgestelltem Zusatznutzen (13) zugelassen für erwachsene Patienten mit „rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL):

1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.“(12)

Es besteht ein Orphan Drug Status für Brentuximab Vedotin, unter anderem basierend auf der Bedrohlichkeit der Erkrankung, deren Seltenheit und dem Fehlen von Alternativen zur

Behandlung. Alle drei Punkte wurden von der EMA in den genannten beiden Anwendungsbereichen von Brentuximab Vedotin anerkannt und 2015 bestätigt (14). Seit August 2016 ist Brentuximab Vedotin auch als Konsolidierungstherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit CD30-positivem Hodgkin-Lymphom zugelassen, bei denen nach einer autologen Stammzelltransplantation ein erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko besteht (12).

Von besonderer Bedeutung bei der Therapie des cHL ist es, das überwiegend junge Alter der Patienten zu berücksichtigen (1, 2, 6). So sind die Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie wie Infertilität, Hypothyreose und koronare Herzerkrankung sowie zudem Sekundärmalignome bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen (6). Dies gilt besonders in späteren Therapiesituationen, da hier mit den vorangegangenen Therapien die kumulative schädigende Dosis höhere Werte erreicht.

Gemäß der Zulassung von Nivolumab bei klassischem Hodgkin-Lymphom wird Nivolumab bei denjenigen Patienten, die nach ASCT und Behandlung mit Brentuximab Vedotin rezidivieren oder refraktär sind, eingesetzt (3). In dieser Behandlungssituation bestehen keine etablierten Alternativen, was den therapeutischen Bedarf bedingt: eine effektive Therapie in Bezug auf das Ansprechen, die progressionsfreie Zeit und eine Verlängerung des Überlebens bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und einem Erhalt bzw. der Verbesserung der Lebensqualität. Eine weitere Stammzelltransplantation (9) kommt nicht für alle Patienten in Frage und hat spezifische Nebenwirkungen, unter anderem transplantationsbezogene Mortalität (15). In der bisher größten Analyse zur allogenen Transplantation bei Hodgkin-Lymphom der European Bone Marrow Transplantation Working Party zeigte sich eine transplantationsassoziierte Mortalität im ersten Jahr von 23-46% und ein progressionsfreies Überleben im ersten Jahr von nur 30% (16). Eine zweite ASCT kommt nur für Patienten in Betracht, die mindestens 12 Monate auf eine erste ASCT angesprochen haben (6). Die transplantationsassoziierte Mortalität in den ersten 100 Tagen beträgt rund 11%, das progressionsfreie Überleben nach einem Jahr beträgt rund 30% (17). Die Entscheidung zu einer allogenen Stammzelltransplantation oder einer zweiten ASCT muss daher individuell mit dem Patienten abgewogen werden. Dabei können solche Verfahren nur einem Teil der Patienten angeboten werden.

Eine erneute Chemotherapie in dieser Situation im Sinne einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (9) ist in der Regel kein kurativer Ansatz mehr, sondern ein Versuch, die Erkrankung zurückzudrängen bzw. am Fortschreiten zu hindern und führt entsprechend nur zu begrenzter Überlebenszeit (18). Mit Nivolumab konnte in dieser späten Therapielinie, in der andere effektive Therapien bereits ausgeschöpft sind, bei rund 68% (104/152) der Patienten ein objektives Ansprechen erreicht sowie eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens gezeigt werden (siehe Modul 4, (19, 20)). Zusammenfassend kann Nivolumab damit in einer sonst nur sehr bedingt therapierbaren Situation den therapeutischen Bedarf nach einer wirksamen, lebensverlängernden Therapie decken.

Verträglichkeit

Angesichts der Vorbehandlungen mit vorangegangener Chemotherapie, ASCT und Brentuximab Vedotin sind Toxizität und Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung der noch möglichen Therapien (6). Viele Chemotherapeutika, die in der Therapie nach Maßgabe des Arztes in Frage kommen (siehe Abschnitt 3.3.1), sind diesbezüglich ungünstig. Auch die autologe oder allogene Stammzelltransplantation hat als Therapiekonzept spezifische, teils schwerwiegende Nebenwirkungen (2, 6, 15, 21, 22).

Es besteht entsprechend in der vorbehandelten Therapiesituation, in der Nivolumab zugelassen ist (3), ein besonderer therapeutischer Bedarf in Bezug auf eine nicht nur wirksame, sondern gerade auch verträgliche Therapie.

Für Nivolumab besteht inzwischen aus verschiedenen Anwendungsgebieten eine breite Erfahrung hinsichtlich der Nebenwirkungen sowie umfangreiche Sicherheitsanalysen und Beurteilungen, neben der Europäischen Zulassungsbehörde auch von Seiten des G-BA (23-26). Demnach unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab in der Anwendung beim klassischen Hodgkin-Lymphom kaum von anderen Anwendungsgebieten (3).

Das Verträglichkeitsprofil wird auch durch Daten zur Lebensqualität aus der hier vorliegenden Zulassungsstudie (CA209-205) unterstützt: Die Anwendung von Nivolumab beim klassischen Hodgkin-Lymphom war nicht nur wirksam, sondern konnte zudem unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen den Gesamtzustand der Patienten über die Zeit – gemessen mittels validierter Lebensqualitätsinstrumente – verbessern (siehe Modul 4).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nivolumab

Zusammenfassend wird in der zugelassenen Anwendungssituation von Nivolumab bei cHL (3) der bestehende therapeutische Bedarf durch Nivolumab gedeckt. In dieser vorbehandelten Therapiesituation, in der die Patienten bereits mindestens eine Chemotherapie bzw. Chemotherapiekombinationen sowie eine autologe Stammzelltransplantation und Brentuximab Vedotin erhalten haben, bestehen keine etablierten therapeutischen Alternativen: Nur bei geeigneten Patienten erfolgt eine allogene oder eine erneute autologe Stammzelltransplantation, die prinzipiell einen kurativen Ansatz verfolgt, aber auch spezifische Risiken aufweist (15), andernfalls eine Therapie nach Maßgabe des Arztes (9). Die Toxizität der insgesamt beim jeweiligen Patienten eingesetzten Chemotherapien ist in dieser Therapiesituation besonders patientenrelevant, zumal mittels Chemotherapie in dieser späten Therapiesituation kein kurativer Ansatz mehr möglich ist (6).

Entsprechend besteht bei den überwiegend jungen Patienten mit cHL ein erheblicher therapeutischer Bedarf nach einer verträglichen und effektiven Therapie in der vorbehandelten Therapiesituation - nach ASCT und nach Brentuximab Vedotin -, die gerade auch die Lebensqualität nicht beeinträchtigt. Nivolumab kann hier Patienten in einer ungünstigen therapeutischen Situation zu einem verlängerten Überleben bei stabiler oder verbesserter Lebensqualität (siehe Modul 4) helfen und deckt entsprechend den therapeutischen Bedarf.

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.

Zunächst wird die Gesamtpopulation der Patienten mit cHL dargestellt. Darauf folgend wird die Prävalenz und Inzidenz des cHL in der vorbehandelten Therapiesituation abgeleitet. Die Ableitung der spezifischen Zielpopulation für Nivolumab erfolgt anschließend und wird in Abschnitt 3.2.4 für die GKV-Patienten dargestellt.

Prävalenz des Hodgkin-Lymphoms

Für das Berichtsjahr 2012 gibt das Robert-Koch-Institut (RKI) eine 5-Jahres Prävalenz von 5.200 Männern und 4.100 Frauen für alle Stadien und Formen des Hodgkin-Lymphoms (ICD-10 C81) an (1). Damit ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres Prävalenz für 2012 von etwa 9.300 Patienten mit Hodgkin-Lymphom in Deutschland.

Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms

Für die Inzidenz werden für das Berichtsjahr 2012 insgesamt rund 1.240 Männer und 990 Frauen angegeben, die neu am Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, also insgesamt 2.230 Patienten. Das RKI erwartet für 2016 bei Männern 1.300 und bei Frauen 1.100 Neuerkrankungen, d.h. 2.400 Neuerkrankungen (1).

Bei der Neuerkrankungsrate ist über die letzten Jahre ein leichter Anstieg auch bei Berücksichtigung von Demographieeffekten zu beobachten. Demgegenüber ist die Sterblichkeit leicht rückläufig. In der folgenden Abbildung wird die Erkrankungs- und Sterberate im Zeitverlauf für Deutschland dargestellt:

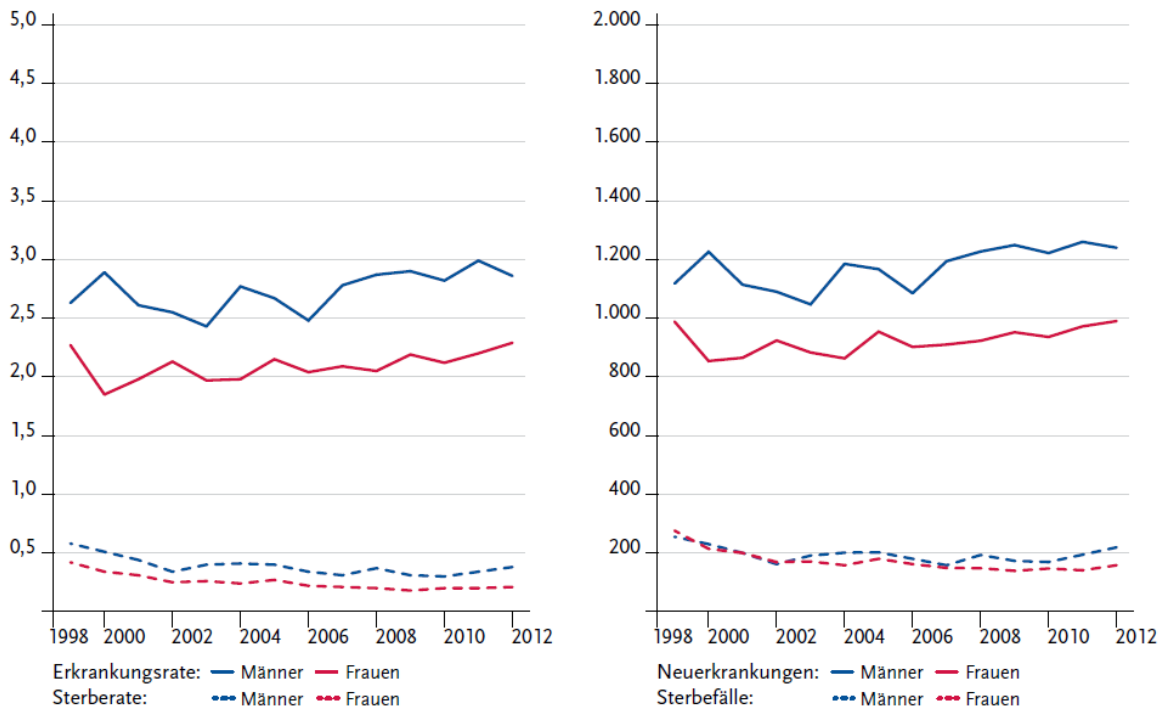


Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate nach Geschlecht (links) sowie absolute Zahlen (rechts) für die ICD10 C81 (Hodgkin-Lymphom) in Deutschland
Quelle: (1)

Alters- und Geschlechtsverteilung

Das cHL ist trotz seiner Seltenheit eine der häufigsten malignen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter. Es besteht für das Hodgkin-Lymphom insgesamt ein Altersgipfel zwischen 15 und 34 Jahren und ein weiterer bei >70 Jahren. Nur etwa 30% der erwachsenen Patienten sind über 65 Jahre alt (1). Die Altersverteilung wird im Detail in der folgenden Abbildung dargestellt.

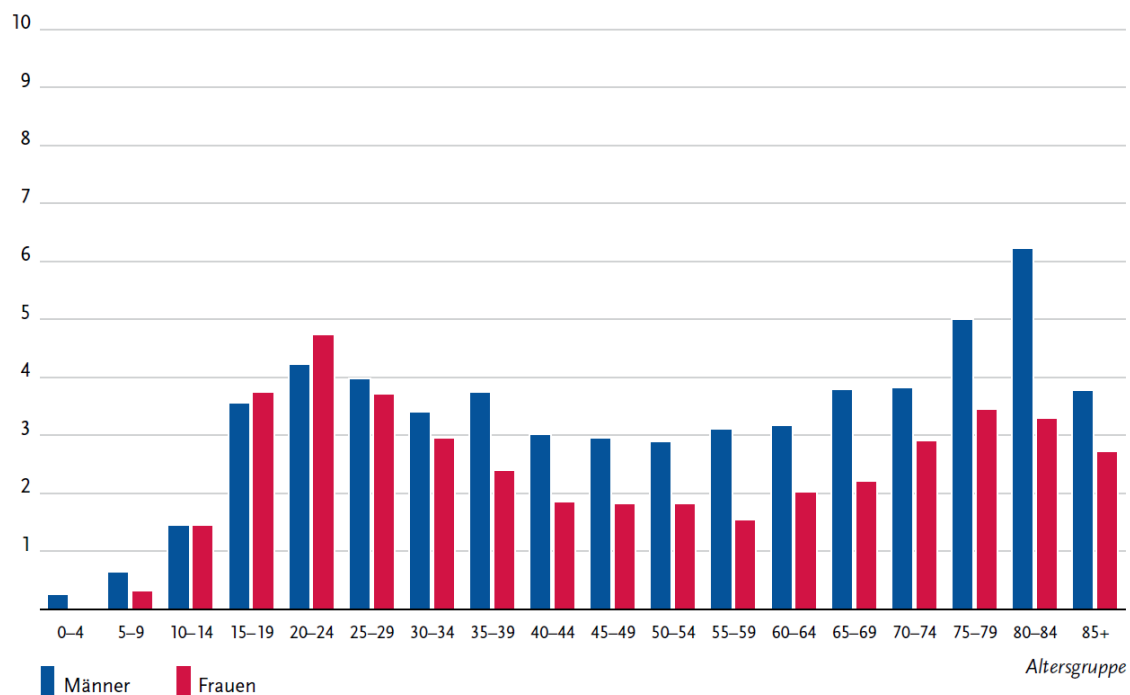


Abbildung 3: Altersverteilung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom in Deutschland
Dargestellt ist die altersspezifische Erkrankungsrate für ICD-10 C81 je 100.000 Einwohner in Deutschland 2011-2012. Quelle: (1)

Prävalenz und Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen

Basierend auf den Angaben des RKI ergibt sich für erwachsene Patienten folgendes Bild.

Zusatztable 3-C: Neuerkrankungen, Erkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland (Bezugsjahr 2008), gemäß Robert Koch-Institut

	Männer	Frauen	Gesamt
Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen, Datenjahr 2012)	1.241	991	2.232
Neuerkrankungen Erwachsene pro Jahr (20 Jahre und älter, Datenjahr 2012)	1.130 (91,1%)	884 (89,2%)	2014 (90,2%)
Altersstandardisierte ¹ Erkrankungsrate je 100.000 Personen (Datenjahr 2012)	2,9	2,3	k.A.
5-Jahres Prävalenz aller Altersstufen (Datenjahr 2011)	5.315	4.057	9.372
1-Jahres Prävalenz aller Altersstufen (Datenjahr 2011)	1.193	905	2.098
¹ Altersstandardisierung nach Europa-Standard. k.A.: keine Angabe Quelle: Datenbankabfrage aus (27)			

Eine Spannweite wurde nicht angegeben: Die Angaben des Robert Koch Instituts (RKI) beruhen auf den Meldedaten der deutschen Krebsregister. Diese stellen aufgrund ihrer nahezu vollständigen Erfassung eine geeignete und in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren akzeptierte Quelle dar. Die Vollständigkeit der Erfassung variiert zwischen den Bundesländern und liegt im Durchschnitt bei 90% (1). Die Registerdaten des RKI neigen daher zu einer leichten Unterschätzung der epidemiologischen Kennzahlen für Deutschland. Intervalle zur Abschätzung der damit verbundenen Unsicherheit werden in der Datenbank vom RKI nicht angegeben.

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 Darstellung der Neuerkrankungen aller Altersstufen in Abbildung 2 zeigt einen langsamen Anstieg in den letzten Jahren. Die Daten des RKI für Inzidenz und Prävalenz über die Zeit werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Zusatztable 3-D: Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland im Zeitverlauf, gemäß Robert Koch-Institut

Jahr	Neuerkrankungen (Patienten 20 Jahre und älter)			5-Jahres-Prävalenz (alle Altersstufen)		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
1999	981	850	1.831	k.A.	k.A.	k.A.
2000	1085	742	1.827	k.A.	k.A.	k.A.
2001	973	733	1.706	k.A.	k.A.	k.A.
2002	962	777	1.739	k.A.	k.A.	k.A.
2003	916	764	1.680	k.A.	k.A.	k.A.
2004	1.038	740	1.778	4.839	3.646	8.485
2005	1.069	821	1.890	4.707	3.813	8.520
2006	965	779	1.744	4.655	3.908	8.563
2007	1.071	785	1.856	4.775	3.848	8.623
2008	1.079	816	1.895	4.980	3.913	8.893
2009	1.113	818	1.931	5.106	4.008	9.114
2010	1.102	843	1.945	5.086	3.973	9.059
2011	1.134	866	2.000	5.315	4.057	9.372
2012	1.130	884	2.014	k.A.	k.A.	k.A.
k.A. = keine Angabe Quelle: Datenbankabfrage aus (27). Da für die Neuerkrankungen nur 5-Jahresschritte im Hinblick auf das Patientenalter berichtet werden, wurde das Alter 20 Jahre und älter als Näherung für erwachsene Patienten verwendet.						

Basierend auf diesen Werten der Krebsregister ergibt sich mittels linearer Regression folgende Extrapolation der Neuerkrankungen bzw. Prävalenz über die nächsten Jahre.

Zusatztablette 3-E: Erwartete Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland für die nächsten 5 Jahre

Jahr	Erwartete Neuerkrankungen (Patienten 20 Jahre und älter)			Erwartete 5-Jahres-Prävalenz (alle Altersstufen)		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
2012	1.130*	884*	2.014*	5.297	4.112	9.409
2013	1.135	859	1.994	5.378	4.160	9.538
2014	1.148	866	2.014	5.458	4.208	9.666
2015	1.160	874	2.034	5.539	4.257	9.796
2016	1.172	881	2.053	5.620	4.305	9.925
2017	1.184	889	2.073	5.701	4.353	10.054
2018	1.196	896	2.092	5.781	4.401	10.182
2019	1.208	904	2.112	5.862	4.449	10.311
2020	1.220	911	2.131	5.943	4.497	10.440
2021	1.232	919	2.151	6.024	4.545	10.569
* beobachtet, Datenbankabfrage in Quelle: (27). Da für die Neuerkrankungen nur 5-Jahresschritte im Hinblick auf das Patientenalter berichtet werden, wurde das Alter 20 Jahre und älter als Näherung für erwachsene Patienten verwendet. Ermittelt jeweils durch lineare Regression aus Zusatztablette 3-D mit der abhängigen Variable Jahr.						

Es wird insgesamt von einer geringen Zunahme der Patientenzahl ausgegangen.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die gemäß Zulassung (3) relevante Zielpopulation ist deutlich geringer als die Anzahl der Patienten mit Hodgkin-Lymphom. In Analogie zur Herleitung im Nutzendossier (Modul 3A) von Brentuximab Vedotin (28) wird die Zielpopulation ausgehend von der Gesamtpopulation von Patienten mit Hodgkin-Lymphom geschätzt (Zusammenfassung siehe Zusatztabelle 3-F):

1.) Die erwartete Anzahl erwachsener Patienten mit Neuerkrankung von HL beträgt für das Jahr 2016 insgesamt 2.053 Patienten (881 Frauen und 1.172 Männer) (siehe Zusatztabelle 3-E). Das RKI geht in seiner Prognose für 2016 für alle Altersgruppen von 1.100 Frauen und 1.300 Männern aus, d.h. insgesamt 2.400 Patienten (1). Da bekannt ist, dass etwa 90,2% der Patienten mit HL erwachsen sind (siehe Zusatztabelle 3-C), liefert die Prognose des RKI insgesamt 2.165 erwachsene Patienten mit HL. Es ergibt sich insgesamt eine Spannweite von 2.053 bis 2.165 erwachsenen Patienten mit Hodgkin-Lymphom.

2.) Weiterhin ist bekannt, dass 5% der Patienten ein noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL) aufweisen, siehe Zusatztabelle 3-A. Dieses ist histologisch kein klassisches Hodgkin-Lymphom, es bestehen keine Zulassungen von Nivolumab (3) und Brentuximab Vedotin (12). Diese 5% der Patienten sind entsprechend von der Zielpopulation auszuschließen. Es ergibt sich eine Spanne von 1.950 bis 2.057 neuerkrankten Patienten mit cHL.

3.) Das deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST) erfasst die an den deutschen Zentren durchgeführten Stammzelltransplantationen. Es werden jährlich u.a. nach begründenden Diagnosen die Stammzelltransplantationen dargestellt. Als Gesamtzahl für in Deutschland mittels autologer Stammzelltransplantation bei HL behandelter Patienten werden für das Jahr 2015 insgesamt 175 Patienten (Erwachsene und Kinder) für die autologe Ersttransplantation ausgewiesen (29).

4.) Von den in Schritt 3 dargestellten Transplantationen aller Patienten mit Hodgkin-Lymphom sind der Anteil nicht-erwachsener Patienten (90,2% erwachsene Patienten; siehe Zusatztabelle 3-C) sowie die 5% NLPHL (siehe Zusatztabelle 3-A) abzuziehen. Es ergeben sich 150 erwachsene Patienten mit cHL und autologer Ersttransplantation.

5.) Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach ASCT gibt es zwei Möglichkeiten der Ableitung:

5A) Ausgehend von 150 autologen Ersttransplantationen ist über die nächsten 3 Jahre von etwa 43% bis 48% Patienten mit progressionsfreiem Überleben ohne weitere Therapie auszugehen (30). Das bedeutet, dass wegen einer Progression rund 52% bis 57% der Patienten nach ASCT eine weitere Therapie, beispielsweise mit Brentuximab Vedotin benötigen. Somit können maximal 78 bis 86 Patienten eine Therapie mit - und somit auch nach - Brentuximab Vedotin erhalten.

Anmerkung: Für Patienten, die zuerst Brentuximab Vedotin erhalten und danach eine ASCT, gilt diese Logik nicht. Allerdings müssen diese Brentuximab Vedotin nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien erhalten, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (12). Erst wenn diese Patienten nach Brentuximab Vedotin nun doch eine ASCT erhalten können und danach ein erneutes Rezidiv erleiden, kommen diese für Nivolumab in Betracht: Hierzu müssen diese Patienten zunächst auf Brentuximab Vedotin ansprechen, der Hersteller gab eine objektive Ansprechrate von 45% an (31). Auf der Basis von Einzelfallberichten wird eine Chance von 1:5 für eine ASCT abgeschätzt (32): Das entspricht etwa 17% aller Patienten, die mit Brentuximab Vedotin in dieser Indikation behandelt werden. Welcher Anteil dieser Patienten wiederum nach der grundsätzlich kurativen ASCT dennoch eine weitere Therapie mit Nivolumab benötigt, lässt sich nicht quantifizieren. Es ist jedenfalls von einer sehr kleinen Patientengruppe auszugehen. Der G-BA hat in seinem Beschluss im Jahr 2013 diese Patientengruppe nicht quantitativ abgegrenzt (13). Die Gesamtzahl der 150 Patienten mit ASCT gemäß DRST (29) deckelt jedenfalls die Summe aller für Nivolumab im Anwendungsgebiet möglichen Patienten.

5B) Geht man von den 1.950 bis 2.057 neuerkrankten Patienten mit cHL in Deutschland aus (Ergebnis aus Schritt 2), so ergeben sich bei 15% Rezidivwahrscheinlichkeit (10, 11) zwischen 293 und 309 Patienten für eine Therapie mit ASCT. Etwa 30% aller erwachsenen HL Patienten sind über 65 Jahre alt und kommen deshalb für eine ASCT nicht in Frage (6, 27). Entsprechend ergeben sich zwischen 205 und 216 Patienten für eine ASCT. Geht man nach ASCT nun wieder von 52% bis 57% weiterer Therapienotwendigkeit wegen Progression aus, so ergeben sich zwischen 107 und 123 Patienten.

6) Eine Therapie mit Nivolumab ist nach Brentuximab Vedotin nur erforderlich, wenn eine Progression besteht oder eine Therapie mit Brentuximab Vedotin abgebrochen werden muss, ohne dass ein Ansprechen erzielt wurde. Für Brentuximab Vedotin ist über 24 Monate von zwischen 14% und 44% progressionsfreier Rate auszugehen (Tabelle 4-52, in Modul 4A von (31)). Das entspricht 56%-86%, die eine weitere Therapie benötigen.

Damit ergeben sich basierend auf Ansatz 5A) zwischen minimal 44 und maximal 74 Patienten, die eine weitere Therapie nach ASCT und Brentuximab Vedotin benötigen (min. $0,56 \cdot 78$; max. $0,86 \cdot 86$). Basierend auf Ansatz 5B) ergeben sich zwischen minimal 60 und 106 Patienten (min. $0,56 \cdot 107$; max. $0,86 \cdot 123$). Diese benötigen eine weitere Therapie nach ASCT und Brentuximab Vedotin und entsprechen somit der Zulassung von Nivolumab beim cHL (3).

Insgesamt ergibt sich zusammenfassend folgendes Bild für die Zielpopulation:

Zusatztable 3-F: Zielpopulation für Nivolumab für Patienten, die nach einer autologen Stammzelltransplantation ein rezidivierendes oder refraktäres cHL aufweisen

Schritt und Population	Spannweite unterer Wert	Spannweite oberer Wert
Basis alle neuerkrankten Patienten mit allen Formen HL im Jahr 2016 in Deutschland	-	2.400 (Quelle: (1))
1) Neuerkrankungen von <u>erwachsenen</u> Patienten mit allen Formen HL im Jahr 2016 in Deutschland	2.053 (Quelle: Zusatztable 3-E)	2.165 (Quelle: (1); Erwachsenenanteil aus Zusatztable 3-C)
2) Neuerkrankungen von erwachsenen Patienten mit <u>cHL</u> im Jahr 2016 in Deutschland (95% der Patienten mit histologischem cHL; Quelle: Zusatztable 3-A)	1.950	2.057
Zwischenzusammenfassung: Neuerkrankungen von erwachsenen Patienten mit cHL im Jahr 2016 in Deutschland	Mittelwert 2.004 Patienten +/-2,7% (1.950-2.057)	
3) Alle Patienten, die eine autologe Stammzelltransplantation als erste Transplantation bei allen Formen von HL erhalten	175 beobachtete Fälle (29)	
4) Davon 90,2% erwachsene Patienten und 95% mit cHL	150 autologe Ersttransplantationen	
5) Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach ASCT	5A) auf Basis ASCT: 78-86 bei 52% bis 57% Progression nach ASCT (30)	5B) auf Basis Gesamtfallzahl: 107-123 bei 15% Therapienotwendigkeit nach Ersttherapie und 70% gem. Altersgrenze transplantierbarer Patienten; 52% bis 57% Progression nach ASCT (30)
6) Davon Patienten, die nach Brentuximab Vedotin eine weitere Behandlung benötigen (56%-86%) (31)	44 – 74	60 – 106
Spanne Zielpopulation	44	106

Ableitung der Patientenzahl für die Therapiesituationen

Zur Beantwortung der Frage, wie sich die ermittelte Patientenpopulation auf die vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Sinne von 3 Therapiesituationen aufteilt, wurden verschiedene Ansätze durchgeführt:

1) Aufteilung der Patientenpopulation deutsche cHL Patienten („Alters-Kriterium“)

Gemäß aktueller Leitlinien kommen Patienten nur bis zu einem Alter von 65 Jahren für eine Stammzelltransplantation in Betracht (6). Dieses Kriterium lässt sich nutzen, um den maximalen Anteil der für eine erneute ASCT bzw. allogene Stammzelltransplantation in Frage kommenden Patienten abzuleiten. Aus (27) wurden für das Datenjahr 2012 insgesamt 2.014 erwachsene Patienten mit HL identifiziert. Davon waren 610 in einem Alter von mindestens 65 Jahren, das sind 30,3%. Damit sind aufgrund des Alterskriteriums der Leitlinien mindestens 30,3% der Patienten in die Therapiesituation nicht für weitere Stammzelltransplantation in Frage kommend einzugruppieren. Einschränkend ist festzustellen, dass diese Zahl von einer Extrapolation über alle Krankheitssituationen und Stadien ausgeht. Damit ist von einer Unterschätzung der nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommenden Patienten auszugehen, da mit höherem Alter tendenziell schlechtere Ergebnisse von Chemotherapien bekannt sind (2, 6).

2) Schätzung auf der Basis des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation

Im Jahresbericht des DRST werden über alle Datenjahre 1998-2015 insgesamt für die Diagnose Hodgkin-Lymphome („Morbus Hodgkin“) ausgewiesen (29):

- 416 allogene Ersttransplantationen (verwandte und nicht verwandte Spender)
- 2.232 autologe Ersttransplantationen und
- 163 autologe Folgetransplantationen

Weiterhin werden spezifisch für das Jahr 2015 insgesamt 36 allogene und 175 autologe Ersttransplantationen bei Hodgkin-Lymphom berichtet (29). Basierend auf der Gesamtauswertung (163 autologe Folge- bei 2.232 autologen Ersttransplantationen bei Hodgkin-Lymphom, das entspricht einem Anteil von 7,3%) sind rund 13 autologe Folgetransplantationen ($7,3\% \cdot 175$) bei Hodgkin-Lymphom für das Jahr 2015 zu erwarten. Demgegenüber wären beim selben Verhältnis rund 33 allogene Erst-Transplantationen zu erwarten (Verhältnis autologe Folgetransplantation/allogene Ersttransplantation 163/416). Da die berichteten 36 allogenen Ersttransplantationen (29) bei Hodgkin-Lymphom mutmaßlich nicht alle nach vorangegangener ASCT erfolgt sind, wird im Folgenden als vorsichtige Schätzung von 33 allogenen Transplantationen ausgegangen. Von der ermittelten deutschen Population mit cHL nach ASCT und nach Brentuximab Vedotin für das Jahr 2015 von 44 bis 106 Patienten (siehe Zusatztabelle 3-F) entfallen somit

- 13 Patienten, das sind 12% bis 30% auf die Therapiesituation A einer erneuten ASCT
- und 33 Patienten, also 31% bis 75% auf die Therapiesituation B einer allogenen Stammzelltransplantation.
- Nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen demnach zwischen rechnerisch 0% und 57% (100%-12%-31%).

Synthese der Ansätze zur Patientenzahl in den Therapiesituationen

Aus den dargestellten Ansätzen ergeben sich als Spannweite:

- Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen: aus Ansatz 1) <69,7% und aus Ansatz 2) 43%-100%. Unter Berücksichtigung der bestehenden Unsicherheiten der Ansätze wird darauf basierend eine Spannweite von 43% bis 70% abgeleitet. Dabei ist überwiegend von einer allogenen Transplantation auszugehen (mindestens ~71,8% aus Ansatz 2) mit 416/(163+416), wenn eine allogene Stammzelltransplantation regelhaft erst nach ASCT erfolgt).
- Für die Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, ergibt sich entsprechend mit (1-(43% bis 70%)) eine Spannweite von 30% bis 57%.

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 zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin	44 – 106 Patienten	38 – 92 Patienten <u>Für weitere Stammzelltransplantation in Frage kommend: 27 - 40 Patienten</u> Davon Therapiesituation A) allogene SCT: 19 - 29 Patienten Therapiesituation B) ASCT: 8 - 11 Patienten <u>Nicht für weitere Stammzelltransplantation in Frage kommend:</u> Therapiesituation C) 11 - 52 Patienten

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.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die grundsätzlich für die Behandlung mit Nivolumab in den beiden Teilpopulationen bei cHL geeignet ist, wurde im Abschnitt 3.2.3 hergeleitet. Die Zusammenfassung ist in Zusatztabelle 3-F dargestellt.

Für die Ableitung der GKV-Population wurde die deutsche Gesamtpopulation (81,459 Millionen Einwohner; (33)) anhand der Zahl der GKV-Versicherten basierend auf der vorgegebenen Quelle (70,442 Millionen GKV-Versicherte im Jahr 2014; (34)) berechnet. Es ergeben sich 86,5% GKV-Versicherte in Deutschland.

Die Aufteilung auf die Therapiesituationen A bis C erfolgt wie am Ende von Abschnitt 3.2.3 hergeleitet: 30% bis 57% der Patienten kommen nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage (Therapiesituation C), also $0,3 \cdot 38 = 11$ bis $0,57 \cdot 92 = 52$ Patienten. Für die jeweils verbleibenden Patienten ($38 - 11 = 27$; $92 - 52 = 40$), die für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, gilt in dieser vorbehandelten Therapiesituation für die Verteilung zwischen allogener und autologer Stammzelltransplantation, dass rund 71,8% allogene Transplantationen sind (siehe Daten des deutschen Registers für Stammzelltransplantationen, hergeleitet am Ende von Abschnitt 3.2.3). Dabei wird eher von einer Überschätzung der Anzahl von ASCT im Verhältnis zu allogener SZT ausgegangen, da eine HDCT gefolgt von ASCT bei vorbehandelten Patienten mit HL nur dann als sinnvoll gesehen wird, wenn eine erste HDCT und ASCT zu einer ausreichend langen Remission - d.h. >12 Monaten - geführt hat (6).

Die sich ergebende Zielpopulation ist plausibel mit der vom G-BA für Brentuximab Vedotin bei cHL angegebenen GKV-Populationsgröße von 60-260 Patienten, wenn berücksichtigt wird, dass Nivolumab gemäß Fachinformation nach Brentuximab Vedotin eingesetzt wird, falls eine weitere Therapie erforderlich ist (3).

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	Zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin gemäß der Fachinformation von Nivolumab: <u>Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen</u>	Nicht quantifizierbar	27 – 40 Patienten
Nivolumab	Zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin gemäß der Fachinformation von Nivolumab: <u>Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen</u>	Nicht quantifizierbar, mindestens aber beträchtlich	11 – 52 Patienten

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 Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation. Aufgrund der in Abschnitt 3.2.4 und 3.1.1 dargestellten Daten zur Zielpopulation, der Größe der jeweiligen Patientenpopulation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4A wurde der Zusatznutzen von Nivolumab für die in Tabelle 3-2 genannten Patientengruppen bestimmt.

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.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der Behandlung, zum medizinischen Bedarf und zu der relevanten Patientenpopulation zu identifizieren. Die relevanten Leitlinien und Übersichtsarbeiten waren bereits im Rahmen der systematischen Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert worden, siehe Informationsbeschaffung in Abschnitt 3.1.3. Weiterhin wurden zu spezifischen Aspekten ergänzende unstrukturierte Literaturrecherchen in den Datenbanken EMBASE und PubMed durchgeführt sowie relevante Websites (z.B. von Fachgesellschaften) durchsucht.

Für die Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) wurde primär auf die relevanten deutschen, ergänzt durch europäische und amerikanische Leitlinien sowie peer-review Übersichtsarbeiten zurückgegriffen. Ergänzt wurden diese durch in den Leitlinien zitierte relevante Einzelarbeiten sowie epidemiologische Informationen für Deutschland vom Robert-Koch-Institut (www.rki.de).

Der therapeutische Bedarf (Abschnitt 3.2.2) wurde primär basierend auf den bestehenden Therapieoptionen der medizinischen Leitlinien sowie den epidemiologischen Zahlen im Überblick (www.rki.de) abgeleitet. Dabei wurden auch Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (www.g-ba.de) durchsucht und berücksichtigt. Die Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs durch Nivolumab wurde basierend auf dem zugelassenen Anwendungsgebiet bei cHL und den in Modul 4 gezeigten Daten abgeleitet.

Zur Epidemiologie und Anzahl der Patienten (Abschnitt 3.2.3) wurden die spezifischen Seiten relevanter Institutionen durchsucht. In der Rangfolge wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Quellen, wie dem Statistischen Bundesamt, zu stärker regionalen bzw. lokalen Daten, wie Daten von einzelnen Krankenkassen, vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe – falls notwendig – ersetzt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen erfolgte jeweils. Die meisten Informationen konnten aus den Seiten des Robert-Koch-Instituts (RKI) in Zusammenarbeit mit den Krebsregistern zur Epidemiologie entnommen werden (www.rki.de bzw. www.krebsdaten.de). Neben Überblickspublikationen des RKI erfolgten zu spezifischen Fragestellungen auch Abfragen in der Datenbankoberfläche von www.krebsdaten.de.

Ergänzend wurde auf spezifische Informationen der Leitlinien (www.leitlinien.de) und AWMF (www.awmf.de), DGHO (www.dgho.de; www.onkopedia.de), deutschen Krebsgesellschaft (www.krebsgesellschaft.de), sowie des Kompetenznetz Maligne Lymphome (www.lymphome.de) und des deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (www.drst.de) zugegriffen. Beschlüsse des G-BA (www.g-ba.de) sowie Bewertungen und Berichte des IQWiG (www.iqwig.de) wurden ebenfalls in die Informationsbeschaffung einbezogen. Die jeweils letzte Suche erfolgte am 10.10.2016.

Zur Fragestellung nach dem Patientenanteil, der nach einer autologen Stammzelltransplantation ein rezidivierendes oder refraktäres HL aufweist, wurde auf die Daten des RKI sowie des deutschen Registers für Stammzelltransplantation (www.drst.de) zurückgegriffen. Die Berechnung und Ermittlung der Daten zu Brentuximab Vedotin bzw. Verlauf nach ASCT wurden in Anlehnung an das Dossier (28) und Beschluss des G-BA zu Brentuximab Vedotin (13) durchgeführt. Die Aufteilung auf die Therapiesituationen bzw. ZVTs erfolgte auf der Basis der in Modul 4 durchgeführten systematischen Literatursuche und der Daten des deutschen Registers für Stammzelltransplantation. Weiterhin wurden die deutschen Leitlinien für Hodgkin-Lymphom herangezogen.

Für die Frage der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurde zusätzlich basierend auf der Bevölkerungszahl (www.destatis.de) und aktuell verfügbaren Anzahl von in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen (www.bmg-bund.de) die Zielpopulation in der GKV ermittelt.

Die Angaben in Abschnitt 3.2.5 ergeben sich aus den in den Abschnitten 3.2.4 und 3.1.1 dargestellten Daten zur Zielpopulation sowie der Ableitung des Zusatznutzens in Modul 4.

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. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012 Berlin[online]. 2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten [online]. 2013. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029l_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2016. [Aufgerufen am 23.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
4. Peters MV, Alison RE, Bush RS. Natural history of Hodgkin's disease as related to staging. Cancer. 1966;19(3):308-16.
5. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin lymphoma, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [online]. 2016 updated June 21. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Onkopedia Leitlinien. Hodgkin-Lymphome. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. 2.2016. [Aufgerufen am 21.10.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>.
7. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2014;25:iii70-iii5.
8. Rueda Dominguez A, Alfaro Lizaso J, de la Cruz Merino L, Guma i Padro J, Quero Blanco C, Gomez Codina J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. Clinical and Translational Oncology. 2015 01 Dec;17(12):1005-13.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-019 Nivolumab zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms. 2016.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximabvedotin Vom 16. Mai 2013 [online]. 2013. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Brentuximab Vedotin – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dossierbewertung G12-05 [online]. 2013. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/G12-05_Brentuximab_Vedotin_Bewertung_35a_Abs1_Satz10_SGBV.pdf.
12. Takeda. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 6.2016. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximabvedotin BAnz AT 25.06.2013 B6[online]. 2013. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.
14. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Monoclonal antibody against human CD30 for the covalently linked to the cytotoxin monomethylauristatin E for the treatment of Hodgkin lymphoma [online]. 2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006354.pdf.
15. Anderlini P, Saliba RM, Ledesma C, Plair T, Alousi AM, Hosing CM, et al. Gemcitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Jul;22(7):1333-7.
16. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2008 Jan 20;26(3):455-62.
17. Smith SM, van Besien K, Carreras J, Bashey A, Cairo MS, Freytes CO, et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Aug;14(8):904-12.
18. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, Sevin A, Oki Y, Zhou S, et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. Ann Oncol. 2016 Jul;27(7):1317-23.
19. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):311-9.
20. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell

transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul 20.

21. Deutsche Krebshilfe. Die blauen Ratgeber: Hodgkin Lymphom [online]. 2016. [Aufgerufen am 09.11.2016]. URL: https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/021_0056.pdf.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom, Abschlussbericht Nr. 76, Auftrag N05-03F [online]. 2010. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoesen-verfahren/n05-03f-allogene-stammzelltransplantation-mit-nicht-verwandtem-spender-bei-hodgkin-lymphom.1184.html>.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Nivolumab (Melanom) [online]. 2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Nivolumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) BAnz AT 05.04.2016 B2[online]. 2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom) [online]. 2016. [Aufgerufen am 21.10.2016]. URL: www.g-ba.de.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie) [online]. 2016. [Aufgerufen am 21.10.2016]. URL: www.g-ba.de.

27. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage Berlin[online]. 2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

28. Takeda. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Brentuximabvedotin (ADCETRIS®); Modul 3A [online]. 2012. [Aufgerufen am 21.10.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/>.

29. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST). DRST Jahresbericht 2015 [online]. 2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: <http://www.drst.de/download.html>.
30. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015 May 9;385(9980):1853-62.
31. Takeda. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Brentuximabvedotin (ADCETRIS®); Modul 4A [online]. 2012. [Aufgerufen am 21.10.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/>.
32. European Medicines Agency (EMA). EPAR Assessment report. Adcetris. International non-proprietary name: brentuximab vedotin. EMA/702390/2012, Procedure No. EMEA/H/C/002455. [online]. 7.2012. [Aufgerufen am 07.12.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf.
33. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=5FA15CC101A48A4B41F9A06BCD7AE3CB.cae2.
34. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/151104_BMG_DdGW_A4.pdf.

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 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

In den folgenden Abschnitten werden die Kosten für Nivolumab und für die ZVT für die GKV dargestellt.

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	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Zyklen: alle 2 Wochen 1-mal 3 mg/kg KG parenteral	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Allogene Stammzelltransplantation	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Einmalig	1	Behandlungszyklus
HDCT gefolgt von ASCT	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Einmalig	1	Behandlungszyklus
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Strahlentherapie	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	1 Zyklus	1	30
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Bleomycinsulfat	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Parenteral nach Fachinformation	1-21	1
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Brentuximab Vedotin		Zyklen: alle 3 Wochen 1-mal 1,8 mg/kg KG parenteral. Mindestens 8, maximal 16 Zyklen/Jahr	8-16	1
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Cyclophosphamid		Parenteral nach Fachinformation	1-52	1
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Dacarbazin		Parenteral nach Fachinformation	1-24	1
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Doxorubicinhydrochlorid		Parenteral nach Fachinformation	1-17	1
Therapie nach Maßgabe des Arztes:		Parenteral nach Fachinformation:	1-17	3 bzw. 5

Etoposidphosphat		Zyklus mit 3 bzw. 5 täglichen Gaben		
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Ifosfamid		Parenteral nach Fachinformation: Zyklus 5 täglichen Gaben	mindestens 1	5
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Lomustin		Oral nach Fachinformation: Zyklus alle 6 Wochen; maximal 8 Zyklen	1-8	1
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Prednisolon		Oral nach Fachinformation: z.B. 14 Tage Zyklus	1-26	1-14
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Prednison		Oral nach Fachinformation: z.B. 14 Tage Zyklus	1-26	1-14
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Procarbazin		Oral nach Fachinformation: 7-14 Tage Zyklus	1-26	7-14
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Vinblastinsulfat		Parenteral nach Fachinformation: maximal alle 7 Tage	1-52	1
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Vincristinsulfat		Parenteral nach Fachinformation: wöchentliche Abstände	1-52	1
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Vindesinsulfat		Parenteral nach Fachinformation: wöchentliche Abstände	1-52	1
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Best-Supportive-Care	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Fortlaufend	patienten-individuell	365
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.				
KG = Körpergewicht				

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

Die Behandlungsmodi, Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer wurden den relevanten Abschnitten aus den jeweiligen Fachinformationen der Produkte entnommen.

Anmerkung: Als Körperoberfläche (KOF) wurden durchgängig 1,89 m² gemäß Mikrozensus 2013 angenommen, analog als Körpergewicht 76,3 kg (1). Alle grundsätzlich zugelassenen Therapieoptionen werden aufgeführt, wobei die deutschen Leitlinien „lokale Strahlentherapie,

Monotherapien mit Gemcitabin [Off-Label Use], Vinblastin, Vinorelbin [Off-Label Use], niedrigdosiertem Etoposid alleine oder in Kombination mit Steroiden“ empfehlen (2).

Nivolumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Nivolumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Nivolumab (3). Die für Erwachsene empfohlene Dosis von Nivolumab beträgt 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle zwei Wochen. 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 Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich werden (3).

Für die Berechnung wird von einer unveränderten Dosierung nach dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. Eine Maximaldauer für die Behandlung wird nicht angegeben, daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 26 Zyklen pro Jahr angenommen.

Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation erfolgt primär einmalig (4).

HDCT gefolgt von ASCT

Die HDCT gefolgt von ASCT erfolgt primär einmalig (2).

Strahlentherapie

Es wird von einer Bestrahlung von 30 Gy (fraktioniert in 2 Gy Bestrahlungen, d.h. 15 Termine) ausgegangen (2).

Hinweis zur folgenden Darstellung einer Chemotherapie:

Im Folgenden werden alle zugelassenen Substanzen – in Übereinstimmung mit dem Rechercheergebnis des G-BA (5) – bei Hodgkin-Lymphom dargestellt. Dabei ist aber zu bedenken, dass in der relevanten Therapiesituation nach Vorbehandlungen diese Substanzen meist nicht in Frage kommen: teilweise wurden sie in der Standardprimärtherapie gegeben, teils sind sie in dieser Therapiesituation keine klinisch empfohlenen Therapien. Hingegen sind

viele klinisch sinnvolle Optionen „off-label“ und werden deshalb nicht dargestellt, etwa Gemcitabin oder Bendamustin (2, 6, 7). Bei allen Angaben zu Substanzen wurden durchgängig ausschließlich die jeweiligen Fachinformationen zugrunde gelegt, etwa bei der Angabe von kumulativen Obergrenzen der Dosis und der Angabe des – theoretischen – Intervalls minimaler und maximaler Dosierung. Deutliche Abweichungen in der klinischen Anwendung werden zusätzlich ergänzend als „klinisch plausibel“ erwähnt.

Bleomycinsulfat

Gemäß Fachinformation gilt: „Bleomycin wird im Rahmen des ABVD- und MOPP/ABVD-Protokolls (ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) in Einzeldosen von 10 mg/m² KOF intravenös angewendet. [...] Die Anzahl der Therapiezyklen ist abhängig vom Krankheitsstadium und dem verwendeten Therapieprotokoll (s. Fachliteratur)“, weiterhin wird eine maximale kumulative Gesamtdosis von 400 mg angegeben (8). Ausgehend von 1,89 m² KOF ergeben sich 18,9 mg je Einzelgabe. Basierend auf 400 mg kumulativer Gesamtdosis sind maximal 21 Gaben möglich.

Brentuximab Vedotin

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Brentuximab Vedotin entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation (9). Die für Erwachsene empfohlene Dosis von Brentuximab Vedotin beträgt 1,8 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle drei Wochen. Ausgehend von 76,3 kg Körpergewicht ergäben sich je Gabe 137,3 mg. Patienten, bei denen eine Stabilisierung der Erkrankung oder sogar ein besseres Ansprechen erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und maximal 16 Zyklen (d.h. über etwa ein Jahr) erhalten (9). Es werden deshalb in Übereinstimmung mit der Bewertung des G-BA 8-16 Behandlungen angenommen (10).

Cyclophosphamid

Gemäß Fachinformation gilt bei Hodgkin-Lymphom: „650 mg/m² KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Vincristin, Procarbazin und Prednison („COPP-Protokoll“).“(11) Ausgehend von 1,89 m² KOF ergeben sich 1.229 mg je Einzelgabe. Basierend auf einer Gabe alle 7 Tage ergeben sich maximal 52 Gaben im Jahr. Klinisch plausibel wären allerdings maximal 12 Gaben (6 Zyklen mit je zwei Gaben).

Dacarbazin

Gemäß Fachinformation gilt: „Dacarbazin wird in einer täglichen Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche i. v. alle 15 Tage zusammen mit Doxorubicin, Bleomycin und Vinblastin (ABVD-Schema) gegeben.“(12) Ausgehend von 1,89 m² KOF ergeben sich 709 mg je Einzelgabe. Basierend auf einer Gabe alle 15 Tage ergeben sich maximal 24 Gaben im Jahr. Klinisch plausibel wären allerdings maximal 16 Gaben.

Doxorubicinhydrochlorid

Gemäß Fachinformation gilt: „Doxorubicin wird zur Monotherapie in der Regel in einer Dosierung von 50 – 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als Einzeldosis i. v. alle 3 Wochen angewendet.[...] Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin beträgt 450 bis maximal 550 mg/m² KOF.“(13) Ausgehend von 1,89 m² KOF ergeben sich 95 bis 151 mg je Einzelgabe. Basierend auf einer Gabe alle 3 Wochen ergeben sich maximal 17 Gaben im Jahr, allerdings sind aufgrund der maximalen Gesamtdosis nur 5 (450 mg/m² /80 mg/m²) bis maximal 11 Gaben (550 mg/m² /50 mg/m²) möglich.

Etoposidphosphat

Gemäß Fachinformation gilt: „Täglich 56,8 – 113,6 mg Etoposidphosphat/m² Körperoberfläche (entsprechend 50 – 100 mg Etoposid/m² Körperoberfläche) an den Tagen 1 bis 5; oder 136,2 – 170,4 mg Etoposidphosphat/m² Körperoberfläche (entsprechend 120 – 150 mg Etoposid/m² Körperoberfläche) an den Tagen 1, 3 und 5. Das Therapieintervall beträgt in Abhängigkeit von der Erholung der hämatologischen Parameter (Leukozyten, Thrombozyten) 3 – 4 Wochen.“(14) Ausgehend von 1,89 m² KOF ergeben sich 95 bis 189 mg Etoposid (5 Tage) bzw. je 227 bis 284 mg Etoposid (3 Tage) je Einzelgabe. Basierend auf einer Gabe alle 3-4 Wochen ergeben sich maximal 17 Gaben einer 3 bzw. 5 Tagesserie im Jahr. Klinisch plausibel wären allerdings maximal etwa 6 Gaben.

Ifosfamid

Gemäß Fachinformation gilt: „Die gebräuchlichste Dosierung in der Monotherapie bei Erwachsenen ist die fraktionierte Applikation. Bei der fraktionierten Applikation (Infusionsdauer beträgt je nach Volumen zwischen 30 und 120 min) wird in der Regel an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 1,2 – 2,4 g Ifosfamid/m² Körperoberfläche (bis zu 60 mg/kg Körpergewicht) i. v. verabreicht.[...]“ (15) Ausgehend von 1,89 m² KOF ergeben sich zwischen 2,3 g und 4,5 g je Einzelgabe über 5 Tage. In der Fachinformation wird keine Aussage über die Anzahl von Gaben im Jahr getroffen.

Lomustin

Gemäß Fachinformation gilt: „Die kumulative Gesamtdosis soll 1000 mg Lomustin/m² Körperoberfläche nicht erreichen, da die Gefahr einer Lungenfibrose besteht. Soweit nicht anders in der Kombinationstherapie verordnet: 70 – 100 mg/m² Körperoberfläche (= 1,6 – 2,3 mg/kg Körpergewicht) alle 6 Wochen.“(16) Ausgehend von 1,89 m² KOF ergeben sich 132 mg bis 189 mg je Einzelgabe. Basierend auf der maximalen kumulativen Gesamtdosis ergeben sich maximal 8 Gaben.

Prednisolon

Gemäß Fachinformation gilt: „Unter Verweis auf die Fachliteratur sind hier die jeweiligen Prednisolondosierungen etablierter Chemotherapieprotokolle exemplarisch genannt:[...] Morbus Hodgkin: COPP-ABVD-Schema, Prednisolon 40 mg/m² Tag 1 – 14.“(17) Ausgehend von 1,89 m² KOF ergeben sich 76 mg je Einzelgabe. In der Fachinformation wird keine Aussage über die Dosierung in Monotherapie bei Hodgkin-Lymphom getroffen. Bei 14 Tage Zyklus sind rechnerisch maximal 26 Zyklen pro Jahr möglich.

Prednison

Gemäß Fachinformation gilt: „Morbus Hodgkin (DS: e),[...] Die Therapie im Rahmen von Kombinationschemotherapien in onkologischen Anwendungsgebieten sollte sich an den aktuell gültigen Protokollen orientieren. Hierbei erfolgt in der Regel die Prednisongabe in einer Einmaldosis ohne erforderliches Ausschleichen zum Therapieende. Unter Verweis auf die Fachliteratur sind hier die jeweiligen Prednisondosierungen etablierter Chemotherapieprotokolle exemplarisch genannt: [...] Morbus Hodgkin: COPP-ABVD-Schema, Prednison 40 mg/m² Tag 1 – 14.“(18) Ausgehend von 1,89 m² KOF ergeben sich 76 mg je Einzelgabe. In der Fachinformation wird keine Aussage über die Dosierung in Monotherapie bei Hodgkin-Lymphom getroffen. Bei 14 Tage Zyklus sind rechnerisch maximal 26 Zyklen pro Jahr möglich.

Procarbazin

Gemäß Fachinformation gilt: „Procarbazin wird für Kinder und Erwachsene grundsätzlich peroral in einer täglichen Dosis von 100 mg/m² Körperoberfläche für 7 bis 14 Tage in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht.“(19) Ausgehend von 1,89 m² KOF ergeben sich 189 mg je Einzelgabe. Bei 7-14 Tage Zyklus sind rechnerisch maximal 26-52 Zyklen pro Jahr möglich. Klinisch plausibel wären allerdings maximal etwa 6 Gaben.

Vinblastinsulfat

Gemäß Fachinformation gilt: „Anfangsdosis Erwachsene: Es ist sinnvoll, die Behandlung mit einer Einzeldosis von 0,1 mg/kg (3,7 mg/m²) i. v. einmal wöchentlich zu beginnen und anschließend die Leukozytenzahl zu bestimmen, um Aufschluss über die Empfindlichkeit des Patienten gegenüber dem Arzneimittel zu gewinnen. [...] Deshalb wird empfohlen, das Arzneimittel nicht häufiger als einmal innerhalb von sieben Tagen anzuwenden. [...] Die Anfangsdosis kann bei Erwachsenen pro Woche um 0,05 mg/kg (oder 1,8 mg/m²) und bei Kindern um 1,25 mg/m² gesteigert werden. Die übliche Dosis beträgt 5,5 – 7,5 mg/m², wobei sich die durchschnittliche Dosis für Erwachsene auf 0,15 – 0,2 mg/kg oder 4 – 6 mg/m² beläuft.“(20) Ausgehend von 1,89 m² KOF ergeben sich als übliche Erhaltungsdosis 10,4 mg bis 14,2 mg je Einzelgabe. Basierend auf einer Gabe maximal alle 7 Tage ergeben sich maximal 52 Gaben im Jahr.

Vincristin

Gemäß Fachinformation gilt: „Die Dosis ist der Indikation, dem angewandten Kombinationschemotherapieplan und dem Zustand des Patienten individuell anzupassen. Cellcrstin wird in wöchentlichen Abständen streng intravenös injiziert. Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien: Erwachsene: 1,4mg Vincristinsulfat/m² Körperoberfläche i.v., 1× wöchentlich. Die maximale Gesamtdosis ist 2 mg pro Patient/Woche.“(21) Ausgehend von 1,89 m² KOF ergäben sich als wöchentliche Dosis 2,6mg, was über der Gesamtdosis von 2mg/Woche liegt, die deshalb angenommen werden. Basierend auf einer wöchentlichen Gabe ergeben sich maximal 52 Gaben im Jahr.

Vindesinsulfat

Gemäß Fachinformation gilt: „Die Dosis ist der Indikation, dem angewandten Chemotherapieplan und dem Zustand des Patienten individuell anzupassen. Bei normaler Knochenmarkfunktion beträgt die übliche Dosis für Kinder 4mg Vindesinsulfat/m² Körperoberfläche i.v. und für Erwachsene 3mg Vindesinsulfat/m² i.v. einmal wöchentlich. Die maximale Gesamtdosis ist 4 mg/m² Körperoberfläche i.v./Woche.“(22) Ausgehend von 1,89 m² KOF ergäben sich als wöchentliche Dosis 5,7mg. Basierend auf einer wöchentlichen Gabe ergeben sich maximal 52 Gaben im Jahr.

Best-Supportive-Care (BSC)

Die unterstützende supportive Therapie erfolgt durchgängig nach Bedarf des Patienten, ggf. zusätzlich zu einer Chemotherapie. Sie umfasst insbesondere (23):

- in Abhängigkeit vom Blutbild: Gabe von Wachstumsfaktoren, Bluttransfusionen, Antibiotika und Immunglobulinen (24)
- psychoonkologische Betreuung (23)
- Rehabilitation (23)

Die Therapie erfolgt patientenindividuell, eine Quantifizierung der BSC ist deshalb nur als Spannweite möglich.

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	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Zyklen: alle 2 Wochen 1-mal 3 mg/kg KG parenteral	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Allogene Stammzell- transplantation	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Einmalig	1
HDCT gefolgt von ASCT	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Einmalig	1
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Strahlentherapie	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	1 Zyklus	15
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Bleomycinsulfat	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Parenteral nach Fachinformation	1-21
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Brentuximab Vedotin		Zyklen: alle 3 Wochen 1-mal 1,8 mg/kg KG parenteral. Mindestens 8, maximal 16 Zyklen/Jahr	8 - 16
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Cyclophosphamid		Parenteral nach Fachinformation	1-52 [12]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Dacarbazin		Parenteral nach Fachinformation	1-24 [16]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Doxorubicinhydrochlorid		Parenteral nach Fachinformation	1-11
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Etoposidphosphat		Parenteral nach Fachinformation: Zyklus mit 3 bzw. 5 täglichen Gaben	3-85 [6]

Therapie nach Maßgabe des Arztes: Ifosfamid		Parenteral nach Fachinformation: Zyklus 5 täglichen Gaben	mindestens 5
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Lomustin		Oral nach Fachinformation: Zyklus alle 6 Wochen; maximal 8 Zyklen	1-8
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Prednisolon		Oral nach Fachinformation: z.B. 14 Tage Zyklus	1-365
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Prednison		Oral nach Fachinformation: z.B. 14 Tage Zyklus	1-365
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Procarbazin		Oral nach Fachinformation: 7-14 Tage Zyklus	7-365 [6]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Vinblastinsulfat		Parenteral nach Fachinformation: maximal alle 7 Tage	1-52
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Vincristinsulfat		Parenteral nach Fachinformation: wöchentliche Abstände	1-52
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Vindesinsulfat		Parenteral nach Fachinformation: wöchentliche Abstände	1-52
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Best-Supportive-Care	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Fortlaufend	365
<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>			
KG = Körpergewicht In eckigen Klammern [] werden klinisch noch plausible Häufigkeiten zusätzlich angegeben.			

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.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	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	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	26	240 mg (1 x Nivolumab 40 mg Durchstechflasche plus 2 x Nivolumab 100 mg Durchstechflasche)	416 DDD (26 Durchstechflaschen à 40 mg + 52 Durchstechflaschen à 100 mg; DDD=15 mg P)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Allogene Stammzelltransplantation	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	1	NA	1 bzw. NA
HDCT gefolgt von ASCT	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab	1	NA	1 bzw. NA

	Vedotin			
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Strahlentherapie	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	15	1 (2 Gy Bestrahlung)	15 Bestrahlungssitzungen
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Bleomycinsulfat	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	1-21	18,9 mg je Einzelgabe	6,3-132,3 DDD (DDD=3 mg P)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Brentuximab Vedotin		8-16	137,3 mg	183,1-366,1 DDD (24-48 Durchstechflaschen a 50 mg; DDD=6 mg P)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Cyclophosphamid		1-52 [6]	1229 mg je Einzelgabe	4,9-255,6 DDD (DDD=0,25 g P)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Dacarbazin		1-24 [16]	709 mg je Einzelgabe	7,1-170,4 DDD (DDD=0,1 g P)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Doxorubicinhydrochlorid		1-11	95 mg bis 151 mg je Einzelgabe	19-332,2 DDD (DDD=5 mg P)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Etoposidphosphat		3-85 [6]	95 bis 189 mg Etoposid (5 Tage) bzw. je 227 bis 284 mg Etoposid (3d) je Einzelgabe	11,4-965,6 DDD (DDD=50 mg O; 25 mg P)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Ifosfamid		mindestens 5	2,3 g - 4,5 g	16,4-32,1 DDD (DDD=0,7 g P)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Lomustin		1-8	132 mg bis 189 mg je Einzelgabe	Keine DDD festgesetzt 132 mg -1.512 mg (1 – 2 Packungen a 20 Tbl)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Prednisolon		1-365	76 mg je Einzelgabe	7,6-2.774 DDD (DDD=10 mg O)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Prednison		1-365	76 mg je Einzelgabe	7,6-2.774 DDD (DDD=10 mg O,P)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Procarbazin		7-365 [6]	189 mg je Einzelgabe	Keine DDD festgesetzt 1.323 mg -68.985 mg
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Vinblastinsulfat		1-52	10,4 mg bis 14,2 mg je Einzelgabe	0,9-63,6 DDD (DDD=11,61 mg P)
Therapie nach		1-52	2mg/Woche	5,6-288,9 DDD

Maßgabe des Arztes: Vincristinsulfat				(DDD=0,36 mg P)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Vindesinsulfat		1-52	wöchentliche Dosis 5,7mg	Keine DDD festgesetzt 5,7 mg -296,4 mg (1 - 60 Flaschen a 5mg)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Best-Supportive-Care	cHL nach einer autologen Stammzelltrans- plantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	365	patienten- individuell	patientenindividuell
In eckigen Klammern [] werden klinisch noch plausible Häufigkeiten zusätzlich angegeben.				

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).

Alle Angaben zur DDD wurden dem aktuellen ATC-Index für den deutschen Arzneimittelmkt entnommen (25). Dort werden für Nivolumab 15 mg P und für Brentixumab Vedotin 6 mg P als DDD angegeben. Von der WHO werden für die antineoplastischen Substanzen Nivolumab und Brentuximab Vedotin keine DDDs angegeben. (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC17&showdescription=yes; [Link überprüft 03.11.2016](#))

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.

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet (1).

Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 76,3 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois die durchschnittliche Körperoberfläche mit 1,89 m² berechnet:

$$\text{Körperoberfläche} = 0,007184 * \text{Körpergewicht}[\text{kg}]^{0,425} * \text{Körpergröße}[\text{cm}]^{0,725}$$

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

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

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

Nivolumab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation von Nivolumab alle zwei Wochen in der Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht infundiert (3). Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg (1) errechnet sich eine Dosis von je 228,9 mg, für die je Behandlungstag eine Durchstechflasche zu 40 mg und zwei Durchstechflaschen zu 100 mg einzusetzen sind. Die Packungen enthalten jeweils eine Durchstechflasche.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der Therapien nach Maßgabe des Arztes

Die auf der Basis der Fachinformationen resultierenden Jahresdurchschnittsverbräuche wurden in Abschnitt 3.3.1 für die jeweilige Substanz abgeleitet. Dies gilt auch für die Strahlentherapie. Best-Supportive-Care erfolgt patientenindividuell.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der Therapien nach Maßgabe des Arztes: Brentuximab Vedotin

Brentuximab Vedotin wird entsprechend der Angaben der Fachinformation alle drei Wochen in der Dosis von 1,8 mg/kg Körpergewicht infundiert (9). Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg (1) errechnet sich eine Dosis von je 137,3 mg, für die je Behandlungstag drei Durchstechflaschen zu 50 mg einzusetzen sind. Diese Verbrauchsmenge von drei Durchstechflaschen je Behandlungstag entspricht der vom G-BA in seinem Beschluss zu Brentuximab Vedotin angenommenen Menge (10).

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 nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro *
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nivolumab (Nivolumab 40 mg 1 Durchstechflasche, Nivolumab 100 mg 1 Durchstechflasche) AL01XC17	590,04 € Opdivo [4 ml= 40 mg] 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche (PZN 11024601) 1.458,62 € Opdivo [10 ml= 100 mg] 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche (PZN 11024618)	556,21 € [1,77; 32,06] 1.376,70 € [1,77; 80,15]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Allogene Stammzell- transplantation	75.433,04 € bis 142.890,03 €	75.433,04 € bis 142.890,03 €
HDCT gefolgt von ASCT	43.632,02 € bis 62.788,51 €	43.632,02 € bis 62.788,51 €
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Strahlentherapie	1.088,80 € bis 2.177,60 €	1.088,80 € bis 2.177,60 €
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Bleomycinsulfat AL01DC01	64,46 € Bleo CELL Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (PZN 06983162)	58,26 € [1,77; 4,43]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Brentuximab Vedotin AL01XC12	3.918,28 Adcetris 50mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (PZN 09916870)	3.916,51 € [1,77; 0]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Cyclophosphamid AL01AA01	22,80 € Endoxan 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (PZN 01667261)	20,10 € [1,77; 0,93]
	29,76 € Endoxan 1g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (PZN 00334528)	26,51 € [1,77; 1,48]
	123,64 € Endoxan 1g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; 6x (PZN 06317577)	112,96 € [1,77; 8,91]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Dacarbazin AL01AX04	112,13 € Detimedac 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (PZN 04939412)	102,36 € [1,77; 8,00]
	179,50 € 10x Dacarbazin Lipomed 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (PZN 06809932)	164,40 € [1,77; 13,33]
		195,50 €

	213,27 € Detimedac 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (PZN04939429) 348,04 € 10x Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (PZN 06809949)	[1,77; 16,00] 319,61 € [1,77; 26,66]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Doxorubicinhydrochlorid AL01DB01	39,98 € (FB) 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung 2mg/ml 68,41 € (FB) 20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung 2mg/ml 150,93 € (FB) 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung 2mg/ml 285,46 € (FB) 100 mg Injektionslösung 2mg/ml 549,34 € (FB) 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung 2mg/ml	35,92 € [1,77; 2,29] 62,10 € [1,77; 4,54] 138,09 € [1,77; 11,07] 261,98 € [1,77; 21,71] 504,99 € [1,77; 42,58]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Etoposidphosphat AL01CB01	28,39 € Etoposid 50 mg Hexal Infusionslösungskonzentrat (PZN01546184) 46,22 € Etoposid 100 mg Hexal Infusionslösungskonzentrat (PZN01546161) 81,56 € Etoposid 200 mg Hexal Infusionslösungskonzentrat (PZN 015008800) 152,22 € Etoposid 400 mg Hexal Infusionslösungskonzentrat (PZN 01501069)	25,24 € [1,77; 1,38] 41,66 € [1,77; 2,79] 74,21 € [1,77; 5,58] 139,28 € [1,77; 11,17]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Ifosfamid AL01AA06	36,38 € Holoxan 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (PZN 01927526) 49,54 € IFO cell N 1000 mg Lösung Infusionslösung (PZN 00834662) 79,91 € IFO cell N 2000 mg Lösung Infusionslösung (PZN 00834716) 135,86 € Holoxan 3 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (PZN 00081464) 177,44 € IFO cell N 5 g Infusionslösungskonzentrat (PZN 00170357)	32,60 € [1,77; 2,01] 44,72 € [1,77; 3,05] 72,69 € [1,77; 5,45] 124,21 € [1,77; 124,21] 162,51 € [1,77; 13,16]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Lomustin AL01AD02	748,07 € Cecenu 40 mg Kapsel 20 St. (PZN 08768798)	688,00 € [1,77; 58,30]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Prednisolon AH02AB06	15,10 € (FB) 5 mg Tabletten, 100 Stück 17,48 € (FB) 10 mg Tabletten, 100 Stück 21,29 € (FB) 20 mg Tabletten, 100 Stück 31,11 (FB) 50 mg Tabletten, 50 Stück	13,00 € [1,77; 0,33] 15,20 € [1,77; 0,51] 18,70 € [1,77; 0,81] 27,75 € [1,77; 1,59]

Therapie nach Maßgabe des Arztes: Prednison AH02AB07	16,41 € (FB) 5 mg Tabletten, 100 Stück	14,21 € [1,77; 0,43]
	20,90 € (FB) 10 mg Tabletten, 100 Stück	18,35 € [1,77; 0,78]
	28,95 € (FB) 20 mg Tabletten, 100 Stück	25,76 € [1,77; 1,42]
	67,72 (FB) 50 mg Tabletten, 50 Stück	61,46 € [1,77; 4,49]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Procarbazin AL01XB01	377,65 € Natulan 50 mg Hartkapseln 50 St. (PZN 00705806)	346,88 € [1,77; 29,00]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Vinblastinsulfat AL01CA01	135,91 € Vinblastinsulfat Teva 10 ml Injektionslösung Durchstechflasche 1mg/ml (PZN 05505940)	124,26 € [1,77; 9,88]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Vincristinsulfat AL01CA02	24,15 € Vincristinsulfat 1 mg HEXAL Injektionslösung (PZN 00345756)	21,34 € [1,77; 1,04]
	37,33 € Vincristinsulfat 2 mg HEXAL Injektionslösung (PZN 00346075)	33,48 € [1,77; 2,08]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Vindesinsulfat AL01CA03	242,71 € Eldisine 5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 1 Stück (PZN 08754862)	222,61 € [1,77; 18,33]
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Best-Supportive-Care	Patientenindividuell, 0 €-6.197,49 €	0 € bis 6.197,49 €
In Klammern angegeben sind [Apothekenabschlag in €; Herstellerrabatt in €]; FB = Festbetrag *Errechnet auf der Basis des geltenden Festbetrags. Unabhängig von der Angabe in der Lauer-Taxe zum tatsächlichen Anfallen eines Herstellerrabattes wurde für nicht mehr patentgeschützte Substanzen jeweils ein Herstellerrabatt in Höhe von 10% für generische Substanzen berücksichtigt.		

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

Berechnungsmethodik Kosten Medikamente

In Tabelle 3-6 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die ZVT jeweils in der größten verfügbaren Packungsgröße dargestellt. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen (identifiziert anhand des ATC Codes in der Lauer-Taxe), wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt.

Festbeträge wurden - wo verfügbar - entsprechend ihrer hervorgehobenen Bedeutung im AMNOG-Verfahren bevorzugt zur Errechnung der entstehenden Kosten für die GKV verwendet. Die ab 2014 verbindlichen, neuen Modulvorgaben des G-BA für Modul 3 beinhalten eine entsprechende Verpflichtung: „Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden.“ (siehe erläuternder Text zu Abschnitt 3.3.3). Bei festbetragsgeregelten Substanzen wurden deshalb ausschließlich die Festbeträge und nicht Einzelpräparate angegeben.

Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Es wurden nur zum Suchzeitpunkt im Verkehr befindliche Präparate berücksichtigt. Alle Berechnungen sind auf Basis der ab 2016 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach Arzneimittelmartneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2012 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden.

Gemäß §130 Abs. 1 SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € kalkuliert. Der Herstellerrabatt beträgt 7% des Herstellerabgabepreises (netto), bei generischen Substanzen 10%.

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.

Patientenzuzahlungen wurden durchgängig nicht berücksichtigt.

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Die Berechnung der Kosten von Nivolumab wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination von Nivolumab (OPDIVO) 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche) und Nivolumab (OPDIVO) 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche) mit den vom pharmazeutischen Unternehmer ab 1.12.2016 für die Lauer-Taxe vorgesehenen Apothekenabgabepreisen vorgenommen.

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 556,21 € für eine Packung Nivolumab (OPDIVO) 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche) und 1.376,70 € für eine Packung Nivolumab (OPDIVO) 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche).

Angaben zu den Kosten der allogenen Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation erfolgt primär einmalig (4). Folgende Kostenkomponenten sind zu berücksichtigen:

- Suchpauschale nach geeignetem Spender: 6.600 € (26)
- Spende von Stammzellen: die DRG Gruppen Z43Z „Knochenmarkentnahme bei Fremdspender“ bzw. Z42Z „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ werden krankenhausindividuell vereinbart (27). Die DRG Z42Z liegt beispielsweise in Bonn bei 4.795,91 € (28), was soweit beurteilbar einen repräsentativen Wert darstellt.
- Fremdbezug von Stammzellen: ein ggf. notwendiger Fremdbezug von Stammzellen wird über das krankenhausindividuelle Zusatzentgelt ZE2016-35a (Deutschland) bzw.

ZE2016-35b (Europa) und ZE2016-35c (außerhalb Europa) abgebildet. Diese Zusatzentgelte liegen beispielsweise in Bonn bei 13.250 € bzw. 17.942,75 € bzw. 29.733,70 € (28).

- Vor einer allogenen Transplantation erfolgt eine geeignete Konditionierung des Empfängers, z.B. als dosisreduzierte (nichtmyeloablative) Konditionierung (2, 29). Die entsprechende notwendige Chemotherapie ist der DRG R61H zugeordnet, die mit einer Bewertungsrelation von 0,758 bewertet ist. Dies entspricht bei einem Bundesbasisfallwert des Jahres 2016 von 3.311,98 € (30) Kosten in Höhe von 2.510,48 €.
- Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen, jeweils bei einem Bundesbasisfallwert des Jahres 2016 von 3.311,98 € (30)
 - DRG A04B [Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-host-Krankheit Grad III und IV, mit Gabe bestimmter Stammzellen oder Alter <16 Jahre, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost]; Bewertungsrelation 31,415 -> Kosten: 104.045,85 € oder
 - DRG A04C [Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, <16 J. od. GVHD Grad III/IV od. auß. b. Plasmozytom, mit Gabe best. Stammz. od. GVHD III/IV od. HLA-versch., mit best. Entn. od. SZ-Boost, od. m. intensivm. Komplexbeh. > 1764 / 1932 / 2760 P.]; Bewertungsrelation 28,096 -> Kosten: 93.053,39 € oder
 - DRG A04D [Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, <16 J., od. GVHD Grad III/IV od. auß. b. Plasmozytom, mit Gabe best. Stammz. od. GVHD III/IV od. HLA-versch., mit best. Entn. od. SZ-Boost, od. m. intensivm. Komplexbeh. > 1764 / 1932 / 2760 P.]; Bewertungsrelation 18,577 -> Kosten: 61.526,65 €

Somit ergeben sich Kosten für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation zwischen 75.433,04 € (Suche und Spende lokal 6.600 €+4.795,91 €, einmalige Konditionierung 2.510,48 €, Transplantation A04D mit 61.526,65 €) und 142.890,03 € (Suche 6.600 €, Fremdbezug außerhalb Europas 29.733,70 €, einmalige Konditionierung 2.510,48 €, Transplantation A04B mit 104.045,85 €). Hierbei sind jeweils keine Komplikationen in die Kostenberechnung einbezogen, die ggf. hinzukämen. Die dargestellten Kosten sind mit nicht im Detail differenzierten Angaben aus der Literatur von rund 136.000 € für eine allogene Stammzelltransplantation vereinbar (31).

Bei den Kosten der allogenen Stammzelltransplantation ist zu beachten, dass durch mögliche Komplikationen weitere Folgekosten entstehen. So tritt eine akute Graft-versus-Host-

Krankheit (GvHD) mit Grad 3 oder 4 in 10-12% der Fälle auf (32). In 33-38% kommt es im ersten Jahr zu einer chronischen GvHD, wobei 10-15% als extensiv klassifiziert sind (32). Solche Patienten benötigen in der Regel weitere stationäre Folgeaufenthalte und eine dauerhafte ambulante Therapie.

Angaben zu den Kosten der HDCT gefolgt von ASCT

Für die HDCT gefolgt von ASCT sind folgende Kosten zu berücksichtigen:

- Bevor eine autologe Transplantation möglich ist, muss eine Konditionierung erfolgen, z.B. mittels BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Mephalan) Schema (2, 29). Die Konditionierung vor ASCT erfolgt stationär, der OPS-Code für BEAM 8-544.0 bei Hodgkin-Lymphom ist (ohne weitere Prozeduren/Komplikationen) der DRG R61H zugeordnet, die mit einer Bewertungsrelation von 0,758 bewertet ist. Dies entspricht bei einem Bundesbasisfallwert des Jahres 2016 von 3.311,98 € (30) Kosten in Höhe von 2.510,48 €. Da in der Regel mindestens zwei Konditionierungen notwendig sind (33), wird von $2 \times 2.510,48 \text{ €} = 5.020,96 \text{ €}$ ausgegangen.

Zudem muss eine geeignete Mobilisierung der Stammzellen erfolgen. Die entsprechende Medikamentenapplikation (OPS 6-002.xx) führt ebenfalls in die DRG R61H, so dass für Mobilisierung und Konditionierung insgesamt von $3 \times 2.510,48 \text{ €} = 7.531,44 \text{ €}$ auszugehen ist. Ggf. ist das Medikament zur Stimulation zusätzlich anzugeben und als Kosten zu berücksichtigen, z.B. 6-002.1- Filgrastim, 6-002.2- Lenograstim, 6-002.7- Pegfilgrastim, 6-005.e Plerixafor.

- Spende von Stammzellen: A42A [Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter > 15 Jahre]; Bewertungsrelation 3,058 -> Kosten: 10.128,03 €
- DRG A15B [Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter <16 Jahre oder bestimmte Entnahme oder Stammzellboost oder intensivmedizinische Komplexbehandlung > 588 / 552 / 552 Aufwandspunkte]; Bewertungsrelation 13,626 -> Kosten: 45.129,04 €. Angesichts der vorbehandelten Therapiesituation der Patienten ist eine Anwendbarkeit der bei Erst-Transplantation einschlägigen DRG A15C (Bewertungsrelation 7,842 -> Kosten: 25.972,55 €) nicht regelhaft anzunehmen. Sie wird dennoch als Untergrenze der Kosten berücksichtigt und ein entsprechendes Intervall angegeben.

Somit ergeben sich Kosten für die Durchführung einer HDCT gefolgt von autologer Stammzelltransplantation von 43.632,02 € bis 62.788,51 €.

Angaben zu den Kosten der Strahlentherapie

Im Beschluss zu Trastuzumab hat der G-BA die Kosten einer Strahlentherapie über die Fallwerte für ein bzw. zwei Quartale nach der Abrechnungsstatistik der KBV quantifiziert (34). Die aktuellste Darstellung dieser Honorarumsätze im Detail bezieht sich auf das 3. Quartal 2013 und listet einen durchschnittlichen Honorarumsatz für Strahlentherapie von 1.088,80 € je Patient (35). Der Quantifizierung des G-BA folgend (34) entspricht das Kosten für ein bzw. zwei Quartale von 1.088,80 € bis 2.177,60 €, was entsprechend als Kosten der Strahlentherapie angenommen wurde.

Als Überprüfung erfolgte eine Herleitung der Kosten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab EBM (36). Die Kosten einer Strahlentherapie betragen demnach unter Annahme einer Bestrahlung von 30 Gy (fraktioniert in 2 Gy Bestrahlungen, d.h. 15 Termine) (2):

- Konsiliarpauschale bei bösartiger Erkrankung, EBM Ziffer 25211: 65,12 €
- Konsiliarpauschale nach strahlentherapeutischer Behandlung, EBM Ziffer 25214: 9,39 €
- Bestrahlung mit Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen, EBM Ziffer 25321: 37,05 € pro Bestrahlung. Bei 15 Bestrahlungen ergeben sich 555,75 €
- 3-D-Technik, Großfeld-, Halbkörperbestrahlung, EBM Ziffer 25323: 9,91 € pro Bestrahlung. Bei 15 Bestrahlungen ergeben sich 148,65 €

Insgesamt ergeben sich somit auf der Basis des EBM Gesamtkosten pro Patient und pro Strahlentherapie von 778,91 € (bei 30 Gy). Dieses Ergebnis liegt unter dem anhand des über die Abrechnungsstatistik der KBV ermittelten Wertes, ist mit diesem aber in der Größenordnung plausibel.

Angaben zu den Kosten von Best-Supportive-Care

Die Kosten der BSC können sich patientenindividuell stark unterscheiden. Das angegebene Intervall errechnet sich aus:

- in Abhängigkeit vom Blutbild: Gabe von Wachstumsfaktoren, Bluttransfusionen, Antibiotika und Immunglobulinen (24):
 - Als Wachstumsfaktor wird insbesondere Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF) bei Neutropenie gerade auch bei Hodgkin-Lymphom häufig eingesetzt (37), beispielsweise Lenograstim, Filgrastim und Pegfilgrastim. Die DDD-Nettokosten betragen durchschnittlich rund 91,16 €/Tag (38). Bei Annahme einer Gabe von mindestens 14 Tagen (39) ergeben sich insgesamt 1.276,24 € Kosten.
 - Die Kosten für Bluttransfusionen sind patientenindividuell sehr unterschiedlich und können deshalb nicht verlässlich quantifiziert werden. Dies gilt analog für die Gabe von Antibiotika.

- Die durchschnittlichen DDD Nettokosten für Immunglobuline betragen 133,57 € (38). Da das Anwendungsgebiet der Fachinformationen der Präparate jedoch nur spezifisch auf Patienten nach allogener Stammzelltransplantation abzielt (40), erfolgt keine detaillierte Quantifizierung für BSC allgemein.

- psychoonkologische Betreuung: berechnet für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (Kurzzeittherapie, Einzelbehandlung) mit der EBM-Ziffer 35200 und einer maximalen Anzahl von 25 Sitzungen: $87,77 \text{ €} \times 25 = 2.194,25 \text{ €}$
- Rehabilitation: Die durchschnittlichen Kosten einer stationären Rehabilitation (indikationsunspezifisch) betragen 2.727 € (41, 42).

Insgesamt ergeben sich auf der Basis von Wachstumsfaktoren, psychoonkologischer Betreuung und Rehabilitation Kosten für BSC von 6.197,49 €. Aufgrund fehlender Quantifizierbarkeit vieler weiterer Kostenfaktoren, stellen diese Kosten eher eine Untergrenze der Kosten für BSC beim Hodgkin-Lymphom dar.

Angaben zu den Kosten von Brentuximab Vedotin

Die Berechnung der Kosten von Brentuximab Vedotin wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination von Brentuximab Vedotin (1 Durchstechflasche à 50 mg) mit dem vom pharmazeutischen Unternehmer aktuell für die Lauer-Taxe vorgesehenen Apothekenabgabepreis vorgenommen.

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 3.916,51 € für eine Packung Brentuximab Vedotin (1 Durchstechflasche à 50 mg).

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Zusatztablette 3-G: 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					
Allogene Stammzell-transplantation	entfällt				
HDCT gefolgt von ASCT	entfällt				
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Strahlentherapie	entfällt				
Therapie nach Maßgabe des Arztes: parenteral verabreichte Chemotherapeutika	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1	Je nach Substanz 1-52	81,00–4.212,00
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	8 - 16	568,00–1.136,00
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Best-Supportive-Care	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. (43)).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an (44):

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

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“(44)

Daher wird in der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet.

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 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 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: 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	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Allogene Stammzelltransplantation	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	entfällt	entfällt	entfällt
HDCT gefolgt von ASCT	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	entfällt	entfällt	entfällt
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Strahlentherapie	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	entfällt	entfällt	entfällt
Therapie nach Maßgabe des Arztes: parenteral verabreichte Chemotherapeutika	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	entfällt	entfällt	entfällt
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Brentuximab Vedotin	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	entfällt	entfällt	entfällt
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Best-Supportive-Care	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	NA	NA	NA
NA: nicht anwendbar				

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 ZVT angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt. Dies entspricht beispielsweise den Bewertungen von Brentuximab Vedotin (10) und Nivolumab in anderen Anwendungsgebieten (43) durch den G-BA.

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.

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.

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	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	87.895,86 € (71.588,40 € + 14.461,46 € + 1.846,00 €) ⁽¹⁾	2.373.188 € bis 3.515.834 € (Population für SZT geeignet: 27 bis 40 Patienten) 966.854 € bis 4.570.585 € (Population nicht für SZT geeignet: 11 bis 52 Patienten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Allogene Stammzelltransplantation	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	75.433,04 € bis 142.890,03 €	1.433.228 € bis 2.714.911 € (Population: 19 Patienten) 2.187.558 € bis 4.143.811 € (Population:

			29 Patienten)
HDCT gefolgt von ASCT	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	43.632,02 € bis 62.788,51 €	349.056 € bis 502.308 € (Population: 8 Patienten) 479.952 € bis 690.674 € (Population: 11 Patienten)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Strahlentherapie	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	1.088,80 € bis 2.177,60 €	11.977 € bis 23.954 € (Population: 11 Patienten) 56.618 € bis 113.235 € (Population: 52 Patienten)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Monotherapie mit Chemotherapeutika	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	0,71 € bis 17.408,32 €	8 € bis 191.492 € (Population: 11 Patienten) 37 € bis 905.233 € (Population: 52 Patienten)
Therapie nach Maßgabe des Arztes: Monotherapie Brentuximab Vedotin	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	94.564,24 € (8 Zyklen) 189.128,48 € (16 Zyklen)	1.040.207 € bis 4.917.340 € (8 Zyklen, Population: 11 bis 52 Patienten) 2.080.413 € bis 9.834.681 € (16 Zyklen, Population: 11 bis 52 Patienten)
Therapie nach Maßgabe des	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation	0 € bis 6.197,49 €	0 € bis 68.172 €

Arztes: Best-Supportive-Care	(ASCT) und Brentuximab Vedotin		(Population: 11 Patienten) 0 € bis 322.269 € (Population: 52 Patienten)
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.			
(1) Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung; jeweils pro Patient und Jahr			

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Aus dem in Tabelle 3-5 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde die jährlich benötigte Anzahl entnommen. Daraus wurde berechnet, wie viele Packungen pro Patient und Jahr vom jeweiligen Arzneimittel benötigt werden. Diese Anzahl wurde wiederum mit dem Preis für eine Packung multipliziert, wobei die in Tabelle 3-6 angegebenen Packungspreise verwendet wurden. Bei der Therapie nach Maßgabe des Arztes: Monotherapie mit parenteral verabreichten Chemotherapeutika ergibt sich die Kostenuntergrenze auf der Basis von einmalig Prednisolon 76mg (18,70 € x 76mg / (100 x 20mg)) und die Kostenobergrenze auf der Basis einer Therapie mit Vindesinsulfat (222,61 € x 296,4mg/5mg + 81 € x 52).

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.

In den letzten Jahren wurden wenige neue Therapieoptionen für das cHL entwickelt; mit Brentuximab Vedotin kam eine medikamentöse Therapieoption (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat) auf den Markt, die in Leitlinien empfohlen wird. Nivolumab hat nun eine

Zulassung bei cHL, so dass es nach ASCT und nach Brentuximab Vedotin eingesetzt werden kann (3).

In Reed-Sternberg Zellen liegt häufig eine Alteration des Chromosomenabschnitts 9p24.1 vor. Da hier die Gene für PD-L1 und PD-L2 liegen, sind die PD-1 Liganden in Hodgkin-Lymphomen oft überexprimiert, wodurch der Wirkmechanismus von Nivolumab besonders geeignet scheint, um ein klinisches Ansprechen bei den multipel vorbehandelten Patienten zu erzielen (45). Daher ist grundsätzlich ein hoher Versorgungsanteil in der potentiellen Zielpopulation denkbar. Es ist dabei aber zu berücksichtigen, dass der künftige Einsatz von Nivolumab durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Dazu liegen keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren auf den Versorgungsanteil von Nivolumab dargestellt.

Wie bei allen neu eingeführten Arzneimitteln ist ein mit der Zeit zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten. Dieser lässt sich jedoch schwer quantifizieren, umso mehr als bereits die Größe der (maximalen) Zielpopulation eine nicht unerhebliche Spanne aufweist. Hinzu kommt, dass Nivolumab gemäß Zulassung nach Brentuximab Vedotin eingesetzt wird, so dass die Verwendung von Nivolumab von der vorangegangenen Verwendung von Brentuximab Vedotin abhängig ist. Dies reduziert den Versorgungsanteil weiter und erhöht die Unsicherheit von Vorhersagen zum tatsächlichen Einsatz von Nivolumab bei cHL.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

In der Versorgungsrealität ist nicht für alle Patienten der Zielpopulation eine antineoplastische systemische Behandlung indiziert, da anzunehmen ist, dass ein Teil der Patienten aus klinischen Gründen wie der allgemeinen Konstitution des Patienten, dem Vorliegen anderer Grunderkrankungen oder der Aggressivität des Tumors, sowie individueller Nutzenabwägungen und Präferenzen von Patienten oder Ärzten keine antineoplastische Therapie erhält. Dies gilt für alle Therapielinien, vermutlich mit steigendem Anteil bei späteren Therapielinien.

Nachfolgende Gründe könnten bei einem Teil der Patienten in der Zielpopulation gegen eine Therapie mit Nivolumab sprechen:

- Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung 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 aber aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation 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 ältere Therapiealternativen, für die bereits seit einigen Jahren Erfahrungswerte bei cHL bestehen.
- Entscheidung für Best-Supportive-Care, zum Beispiel aufgrund des Allgemeinzustandes
- Kontraindikationen: In der Fachinformation von Nivolumab sind lediglich die Kontraindikationen „Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“(3) angegeben. 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.

Abbruchraten

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab bei cHL sind aus den Zulassungsstudien verfügbar. Eine Übersicht der Abbruchraten ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Zusatztable 3-H: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab bei Hodgkin-Lymphom

Studie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Therapieabbruch von Nivolumab wegen UE	Therapieabbruch von Nivolumab wegen aller Gründe
CA209-205 (Kohorte B) ⁽¹⁾	Erwachsene Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	6,3% (5/80)	53,8% (43/80)
CA209-205 (Kohorte C) ⁽²⁾	Erwachsene Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Population wie in Kohorte B behandelt: 8,6% (5/58)	Population wie in Kohorte B behandelt: 52,6% (30/57)
CA209-039 ⁽³⁾	Erwachsene Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Population wie in Kohorte B behandelt 0% (0/15)	Population wie in Kohorte B behandelt 0% (0/15)
UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se) ⁽¹⁾ Quelle: (46, 47), Modul 4 ⁽²⁾ Quelle: (46, 47)), Modul 4 ⁽³⁾ Quelle: (48, 49), Modul 4			

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom G-BA definierte ZVT ist für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, allogene Stammzelltransplantation bzw. ggf. HDCT gefolgt von ASCT und für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien (5). Dies beinhaltet auch Mono-Chemotherapien und Best-Supportive-Care (BSC) (5).

Aufgrund der kurativen Möglichkeit ist davon auszugehen, dass eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird, sofern der Patient dafür geeignet ist. Demgegenüber ist eine Chemotherapie in der vorbehandelten Therapiesituation nach Brentuximab Vedotin mit unklarer Prognose und mit Toxizität verbunden (siehe Modul 4). Unter BSC sind Behandlungen zu verstehen, die auf Symptomlinderung und Erhalt der Lebensqualität abzielen. Es ist davon auszugehen, dass nicht für andere Therapien geeignete Patienten oder Patienten, die eine entsprechende Behandlung nicht wünschen, derzeit in diesem Sinne individuell mit BSC versorgt werden.

Vor dem Hintergrund der klinischen Daten von Nivolumab bei guter Verträglichkeit wird ein Teil der Patienten Nivolumab erhalten. Allerdings wird bei Patienten mit ausgesprochen schlechtem Allgemeinzustand vermutlich von der Einleitung einer Immuntherapie mit Nivolumab überwiegend abgesehen werden. Welcher genaue Anteil der Patienten mit Nivolumab therapiert werden wird, lässt sich nicht belegbar quantifizieren.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Versorgung von Patienten mit cHL findet v.a. in spezialisierten Tumorzentren sowie bei niedergelassenen Onkologen statt. 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 gering eingeschätzt. Diese Einschätzung wird gestützt von der beobachteten Anzahl von Krankenhausbehandlungen mit der Diagnose Hodgkin-Lymphom (ICD: C81) über die letzten Jahre, die stabil bis leicht rückläufig ist:

Zusatztable 3-I: Krankenhausfälle in Deutschland mit Hodgkin-Lymphom im Zeitverlauf

Jahre	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Absolute Fallzahl für Deutschland für Diagnose C81 Hodgkin-Lymphom											
insgesamt	11.579	10.165	9.702	8.868	9.261	9.343	9.240	9.290	9.395	9.781	9.508
männlich	6.248	5.803	5.547	5.082	5.388	5.303	5.371	5.560	5.279	5.669	5.556
weiblich	5.331	4.362	4.155	3.786	3.873	4.040	3.869	3.730	4.116	4.112	3.952
Kurzlieger (1 bis 3 Tage)	4.947	4.671	4.571	4.490	4.498	4.702	4.640	4.735	4.744	5.051	4.967
Stunden- fälle	1.854	978	861	428	430	342	309	323	338	298	253
Sterbefälle	169	158	151	131	167	137	152	125	158	142	151
Durch- schnittliche Verweil- dauer (in Tagen)	6,1	6,4	6,5	6,3	6,6	6,4	6,5	6,3	6,4	6,0	6,2

Quelle: Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Diagnosedaten der Krankenhäuser (50)

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

Die beschriebenen Jahrestherapiekosten fallen unter Berücksichtigung von erwarteten Versorgungsanteilen aufgrund der langsamen Steigerung der Versorgung der Patienten mit Nivolumab geringer aus, als in Tabelle 3-10 angegeben. 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 wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten 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 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.

Alle Angaben zu Dosierung und Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Verwendung dieser Arzneimittel wurden den jeweilig gültigen Fachinformationen entnommen. Alle Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxen Einträge (www.lauer-fischer.de; Stand Oktober 2016), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag (51) sowie der ab 2016 gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet. Die Kosten für Nivolumab entsprechen dem Stand am 1. Dezember 2016. Die Identifikation der jeweils kostengünstigsten Präparate erfolgte auf der Basis der ATC-Kodes (25) in der Lauer-Taxe, wobei nur verkehrsfähige Präparate eingeschlossen wurden. Die DDD-Angaben wurden (25) entnommen.

Die durchschnittliche Körperoberfläche, die für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung (1). 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“. Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung einbezogen.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation von Nivolumab sowie den Zulassungs-Studien bei cHL. Es wurde weiterhin in Handsuche eine Recherche zu Beschlüssen und Informationen des G-BA (<http://www.g-ba.de>), des Spitzenverbandes Bund

(<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (<http://www.kbv.de>) durchgeführt. Eine orientierende Literatursuche (Freihandsuche) erfolgte zusätzlich in den entsprechenden Datenbanken (EMBASE und PubMed), insbesondere zur Fragestellung neuer Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews. Über die Seiten des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) bzw. der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (<http://www.gbe-bund.de/>) wurden Daten der Krankenhausfälle mit relevanter Diagnose Hodgkin-Lymphom (C81) identifiziert. Ergänzend wurden die Seiten von Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (www.g-drug.de), deutschem Institut für medizinische Dokumentation und Information (www.dimdi.de), medizinischem Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (www.mds-ev.de), wissenschaftlichem Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (www.wineg.de), Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (www.zi.de), Versorgungsatlas (www.versorgungsatlas.de), IGES Institut (www.iges.com) und des GKV Spitzenverbandes (www.gkv-spitzenverband.de) durchsucht. Suchtermini waren jeweils „Hodgkin“ sowie „Lymphom“. Zusätzlich wurde eine orientierende Suche in der allgemeinen Suchmaschine www.google.de durchgeführt.

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. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 2014. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Onkopedia Leitlinien. Hodgkin-Lymphome. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. 2.2016. [Aufgerufen am 21.10.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>.
3. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2016. [Aufgerufen am 23.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Abschlussbericht Bewertungsverfahren gemäß § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung) - Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen (vom 20.12.2012) [online]. 2012. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-019 Nivolumab zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms. 2016.
6. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014;25:iii70-iii5.
7. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin lymphoma, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [online]. 2016 updated June 21. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.
8. medac. Fachinformation Bleomedac® [online]. 4.2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
9. Takeda. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 6.2016. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximabvedotin BAnz AT 25.06.2013 B6[online]. 2013. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.
11. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan [online]. 1.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
12. medac. Fachinformation Detimedac® [online]. 3.2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
13. Bendalis. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 5.2014. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
14. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Etopophos® 100 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 9.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
15. Baxter Oncology. Fachinformation Holoxan [online]. 1.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
16. medac. Fachinformation Cecenu® 40 mg Kapsel [online]. 2.2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
17. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednisolon acis® [online]. 8.2016. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
18. milbe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Cutason® [online]. 2.2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.

19. sigma-tau Arzneimittel GmbH. Fachinformation Natulan [online]. 8.2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
20. Teva. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung [online]. 03.2016. [Aufgerufen am 21.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
21. cell pharm SA. Fachinformation cellcristin 1 mg/ml Injektionslösung [online]. 7.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
22. cell pharm SA. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) ELDISINE® [online]. 1.2014. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
23. Deutsche Krebshilfe. Die blauen Ratgeber: Hodgkin Lymphom [online]. 2016. [Aufgerufen am 09.11.2016]. URL: https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/021_0056.pdf.
24. Lymphoma association. Supportive care: Treatment for side effects and symptoms [online]. 2016. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: <http://www.lymphomas.org.uk/supportive-care-treatment-side-effects-and-symptoms>.
25. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016 Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); [online]. 10.2016. [Aufgerufen am 09.11.2016]. URL: http://wido.de/amtl_atc-code.html.
26. AOK Bundesverband. Vergütungssätze für Leistungen im Bereich Transplantation [online]. 2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/krankenhaus/transplantation/finanzierung_tabelle_verguetungssaetze_2016_mit_logo_2016.pdf.
27. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Fallpauschalen-Katalog G-DRG-Version 2016 [online]. 2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2016/Fallpauschalen-Katalog.
28. Universitätsklinikum Bonn kaufmännische Direktion. Behandlungskostentarif Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG, gültig ab 01.01.2016 [online]. 2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: [https://www.ukb.uni-bonn.de/42256BC8002B7FC1/vwLookupDownloads/DRG_Entgelttarif_01_01_2016.pdf/\\$FILE/DRG_Entgelttarif_01_01_2016.pdf](https://www.ukb.uni-bonn.de/42256BC8002B7FC1/vwLookupDownloads/DRG_Entgelttarif_01_01_2016.pdf/$FILE/DRG_Entgelttarif_01_01_2016.pdf).
29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten [online]. 2013. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029l_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf.

30. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2016 [online]. 2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2016.pdf.
31. Rochau U, Sroczynski G, Wolf D, Schmidt S, Jahn B, Kluibenschaedl M, et al. Cost-effectiveness of the sequential application of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(8):2315-25.
32. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):455-62.
33. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD009411.Epub 2013/06/21.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin BAnz AT 14.07.2014 B2[online]. 2014. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/95/#tab/beschluesse>.
35. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Honorarbericht für das dritte Quartal 2013 [online]. 2014. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: <http://www.kbv.de/html/honorarbericht.php>.
36. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand 3. Quartal 2016 [online]. 2016. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: <http://www.kbv.de/html/ebm.php>.
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Onkopedia Leitlinien. Prophylaxe infektiöser Komplikationen durch Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF, Pegfilgrastim, Biosimilars) [online]. 8.2014. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prophylaxe-infektioeser-komplikationen-durch-granulozyten-kolonie-stimulierende-faktoren-g-csf-pegfilgrastim-biosimilars/@@view/html/index.html>.
38. Zeller WJ. Immuntherapeutika. Arzneiverordnungs-Report 2016. Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. p. 517-21.
39. Amgen. Fachinformation Neupogen® Fertigspritze [online]. 10.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
40. CSL Behring. Privigen 100 mg/ml Infusionslösung [online]. 5.2016. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.

41. Deutsche Rentenversicherung Bund. Reha-Bericht 2015. Die medizinische und berufliche Rehabilitation der Rentenversicherung im Licht der Statistik [online]. 2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/Allgemein/de/Inhalt/6_Wir_ueber_uns/03_fakten_und_zahlen/03_statistiken/02_statistikpublikationen/02_rehabericht_2015.pdf?blob=publicationFile&v=4.
42. Deutsche Rentenversicherung Bund. Rehabilitation 2015. Statistik der Deutschen Rentenversicherung Rehabilitation. Band 207. 2014. [online]. 2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/Allgemein/de/Navigation/6_Wir_ueber_uns/02_Fakten_und_Zahlen/03_statistiken/statistikpublikationen_node.html.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Nivolumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) BAnz AT 05.04.2016 B2[online]. 2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.
45. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, Natkunam Y, Redd RA, Homer H, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. J Clin Oncol. 2016 Apr 11.
46. Bristol-Myers Squibb. Interim 02 Clinical Study Report for Study CA209205; Non-Comparative, Multi-Cohort, Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects After Failure of Autologous Stem Cell Transplantat (ASCT); Report date 14-Oct-2016. 2016.
47. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul 20.
48. Bristol-Myers Squibb. Interim Clinical Study Report for Study CA209039; A Phase 1 Dose Escalation Study to Investigate The Safety, Pharmacokinetics, Immunoregulatory Activity, and Preliminary Antitumor Activity of Anti-Programmed-Death 1 (PD-1) Antibody (Nivolumab, BMS-936558) and The Cominations of Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab and Lirilumab in Subjects with Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy; Report date 15-Jan-2016. 2016.
49. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):311-9.

50. Destatis und RKI. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10 [online]. 2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: <http://www.gbe-bund.de/>.

51. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname; Stand 01.10.2016 [online]. 10.2016. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/amg/festbeträge-zuzahlung/festbeträge/>.

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 (1):

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

OPDIVO als Monotherapie

Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt 3 mg/kg Körpergewicht, die alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird.

(...)

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab, 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 oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab		
Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3 - OPDIVO-Monotherapie	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO + Ipilimumab	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
Immunvermittelte Endokrinopathien	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^a fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelter Hautausschlag	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Andere Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben

Tabelle 1:	Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab
	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).	
^a 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).

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, soll bei Aufschiebung des einen Wirkstoffes auch die Gabe des anderen Wirkstoffs aufgeschoben werden. Wenn die Dosierung nach einer Pause wieder aufgenommen wird, sollte aufgrund individueller Beurteilung des Patienten entweder die Kombinationsbehandlung oder OPDIVO-Monotherapie wieder aufgenommen werden.

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

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

(...)

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

(...)

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 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.

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

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

Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformation für Ipilimumab. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

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

(...)

Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

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

Immunvermittelte Kolitis

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

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

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

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung

Unter der Behandlung mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab 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 oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit 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 oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

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

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

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

Immunvermittelter Hautausschlag

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

In seltenen Fällen 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-Monotherapie behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Hypophyseninsuffizienz und myasthenes Syndrom.

In klinischen Studien von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden bei weniger als 1 % der Patienten zusätzlich folgende klinisch signifikante, immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Gastritis, Sarkoidose und Duodenitis.

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

Infusionsreaktionen

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

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

(...)

Klassisches Hodgkin-Lymphom

Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung und symptomatischer interstitieller Lungenkrankheit waren von den klinischen Studien zum cHL ausgeschlossen. Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) bei klassischem Hodgkin-Lymphom

Vorläufige Ergebnisse der Nachbeobachtung der Patienten, die sich nach der Behandlung mit Nivolumab einer allogenen HSZT unterzogen haben, zeigten eine höhere Anzahl an akuten Fällen von Transplantat-Wirt-Reaktionen (akute Graft-versus-Host-Krankheit = aGvHD) und transplantatbezogener Mortalität (TRM) als erwartet. Bis weitere Daten verfügbar werden, sollte im Einzelfall nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens einer allogenen HSZT und des

möglicherweise erhöhten Risikos von transplantatbezogenen Komplikationen individuell entschieden werden (siehe Abschnitt 4.8).

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, 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)

Diethylenetriaminpentaessigsäure (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.

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.“

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht (1).

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

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

„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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.“

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

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

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

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

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

„Risikomanagement-Plan (RMP)“

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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.

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 " (2)

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte (3) und eine Patientenkarte (4) 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“ (2):

Beschreibung	Fällig am
3. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für die Studie CA209205 vorlegen: Eine offene, einarmige, nicht vergleichende, multi-Kohorten-Phase-2-Studie mit Nivolumab (BMS-936558) bei Patienten mit cHL nach Versagen einer ASCT.	Der abschließende Studienbericht ist bis zum 30. Juni 2017 vorzulegen

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.

Aktuell wurde die Version 5.3 des RMP vom Oktober 2016 eingereicht. Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben (2):

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

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität und kardiale Arrhythmien (nur in der Indikation vorbehandelte Patienten mit Melanom) sowie Komplikationen bei allogener hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden die Patientengruppen der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren (pädiatrische Patienten), ältere Patienten mit cHL und ≥ 65 Jahren Alter, Patienten mit schwerer Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen sowie diejenigen, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, aufgeführt (2).

Der Pharmakovigilanzplan sieht –unverändert– die Studie CA209-234 vor, die zum Ziel hat, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit den wichtigen identifizierten Risiken bei Patienten mit Lungenkarzinomen oder Melanomen in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion, Endokrinopathien, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und ihr Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht werden (2).

Spezifisch für cHL sieht der Pharmakovigilanzplan die Studie CA209-835 vor. Es handelt sich um eine Registerstudie, die das Ziel hat, transplantations-bedingte Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation nach einer Therapie mit Nivolumab zu untersuchen. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht werden (2).

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ist auf Grundlage der erhaltenen Daten der Auffassung, dass der vorgesehene Pharmakovigilanzplan ausreichend ist, um die Risiken des Produktes zu identifizieren und zu charakterisieren. Das PRAC betrachtet Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen weiterhin als ausreichend zur Kontrolle der Effektivität der Risikominimierungsaktivitäten. Die vorgeschlagenen Aktivitäten zur Risikominimierung hält das PRAC nach Betrachtung der übermittelten aktualisierten Daten weiterhin für ausreichend, um die Risiken des Produktes in der beabsichtigten Indikation zu minimieren (2):

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungs-Maßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
• Immunvermittelte Pneumonitis, • immunvermittelte Kolitis, • immunvermittelte Hepatitis, • immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung, • immunvermittelte Endokrinopathien, • immunvermittelter Hautausschlag, • andere immunvermittelte Nebenwirkungen	SmPC/Fachinformation Formulierungen in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.8	Zur weiteren Steigerung der Aufmerksamkeit des medizinischen Fachpersonals hinsichtlich wichtiger Risiken und deren angemessenem Management enthalten die Risikominimierungs-Maßnahmen einen Kommunikationsplan. Der Plan enthält zwei Kommunikationsmittel, die BMS potentiellen verschreibenden Ärzten zum Markteintritt zur Verfügung stellt: • Anleitung zur Behandlung der Nebenwirkungen • Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	SmPC/Fachinformation Formulierungen in den Abschnitten 4.4, 4.8	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	SmPC/Fachinformation Formulierungen in den Abschnitten 4.6, 5.3	Keine
Immunogenität	SmPC/Fachinformation Formulierungen im Abschnitt 4.8	Keine
Kardiale Arrhythmien (nur in der Indikation vorbehandelte Patienten mit Melanom)	SmPC/Fachinformation Formulierungen im Abschnitt 4.8	Keine
Komplikationen bei allogener hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab	SmPC/Fachinformation Formulierungen in den Abschnitten 4.4, 4.8	Anleitung zur Behandlung der Nebenwirkungen
Fehlende Informationen		
Pädiatrische Patienten	SmPC/Fachinformation Formulierungen im Abschnitt 4.2	Keine
Ältere Patienten mit cHL und ≥ 65 Jahren Alter	SmPC/Fachinformation Formulierungen in den Abschnitten 4.8, 5.1	Keine
Schwere Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion	SmPC/Fachinformation Formulierungen in den Abschnitten 4.2, 5.2	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungs-Maßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	SmPC/Fachinformation Formulierungen im Abschnitt 4.4	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	SmPC/Fachinformation Formulierungen in den Abschnitten 4.4, 4.5	Keine
SmPC = Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)		

Quelle: (2)

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

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

Die Anforderungen bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte (3) und eine Patientenkarte (4) erstellt wurden.

Die **Informationsbroschüre für Ärzte** „Informationen zur Risiko-Minimierung für medizinische Fachkräfte“ beinhaltet eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und Behandlung minimiert werden können.

Weiterhin enthält die Informationsbroschüre (3) für Ärzte eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen, die auf den Daten aus zwei klinischen Studien mit Nivolumab basieren. Darin werden relevante Informationen (Symptome, Häufigkeit, Schweregrad, mediane Zeit bis zum Einsetzen und Abklingen und Rückbildungsfähigkeit der Nebenwirkung sowie Behandlung bzw. Nachsorge soweit zutreffend) unter anderem für folgende Gesundheitsrisiken beschrieben:

- Immunvermittelte Pneumonitis
- Immunvermittelte Kolitis
- Immunvermittelte Hepatitis
- Immunvermittelte Hautveränderungen
- Immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung
- Immunvermittelte Endokrinopathien
- Infusionsreaktionen
- Weitere immunvermittelte Nebenwirkungen

Unter den weiteren immunvermittelten Nebenwirkungen werden auch ein mögliches Risiko von Komplikationen bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation aufgeführt.

Abschließend enthält die Informationsbroschüre Angaben zu Behandlungsmodifikationen in Folge immunvermittelter Nebenwirkungen.

Die Informationsbroschüre für Ärzte beinhaltet außerdem wichtige Informationen für Ärzte und Pflegekräfte bezüglich des Absetzens von Nivolumab:

- bei erneutem Auftreten schwerer (Grad 3) immunvermittelter Nebenwirkungen
- bei lebensbedrohlichen (Grad 4) immunvermittelten Nebenwirkungen
- bei immunvermittelten Nebenwirkungen des Grades 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation fortbestehen oder
- wenn es nicht möglich ist, die Kortikosteroid-Dosis auf 10 mg Prednison (8 mg Methylprednisolon) oder Äquivalent pro Tag zu reduzieren.

Die **Patientenkarte** (4) enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der Gesundheitsrisiken (immunvermittelter Nebenwirkungen), bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist:

- Probleme mit der Lunge wie Atembeschwerden oder Husten
- Probleme mit Magen und Darm wie Diarrhö (wässriger, dünner oder weicher Stuhl), Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leberprobleme wie Gelbfärbung der Augen oder Haut, Schmerzen an der rechten Bauchseite, Müdigkeit
- Nierenprobleme wie verminderte Harnmenge
- Diabetes-Symptome wie übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Müdigkeit, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, erhöhte Harnmenge
- Probleme mit der Haut wie Hautausschlag mit oder ohne Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut, Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen mit Symptomen wie Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Gewichtsveränderungen, Verhaltensänderungen (z.B. verminderter Geschlechtstrieb, Reizbarkeit, Vergesslichkeit)
- Andere Anzeichen wie schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen, andere Sehstörungen, Schmerzen im Oberbauch (Bauchspeicheldrüsen-Entzündung), verminderter Appetit, Übelkeit oder Erbrechen, Verdauungsbeschwerden, Sodbrennen, Prickeln oder Taubheit der Finger oder Zehen, Muskelschmerzen, Steifheit oder Muskelschwäche, Schwierigkeiten beim Gehen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßiger Herzschlag, Herzklopfen, Fieber, geschwollene Lymphknoten

Des Weiteren enthält die Patientenkarte (4) die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können. Daher wird es empfohlen, die Patientenkarte auch nach der letzten Medikamentengabe aufzubewahren. In der Patientenkarte werden die Adressen für die Meldung der eventuellen Nebenwirkungen von Nivolumab bekannt gegeben.

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) zu Grunde, insbesondere die Fachinformation (1) und der EPAR (2). Des Weiteren wurden die Informationsbroschüre für behandelnde Ärzte „Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen“ (3) sowie für die Patienten als Patientenkarte (4) herangezogen.

Darüber hinaus wurden die Webseiten der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) und des BfArM (<http://www.bfarm.de/>) auf Informationen zu Nivolumab durchsucht.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2016. [Aufgerufen am 23.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR/CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0012. 10.2016.
3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO (Nivolumab) Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen. 11.2016.
4. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO (Nivolumab) Patientenkarte. 11.2016.