

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 H

*Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht
resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei
Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen
Therapie*

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	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	60
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	86
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	91
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	92
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	95
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	106
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	110
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	116
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	117

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	57
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	75
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	82
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)	83
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	84

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Zusatztable 3-A: WHO-Klassifikation – Tumoren des Urothels	15
Zusatztable 3-B: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinom der Harnblase	16
Zusatztable 3-C: Neuerkrankungen, Erkrankungsraten, Sterbefälle und Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10: C67) in Deutschland 2013, gemäß Robert Koch-Institut	33
Zusatztable 3-D: Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10: C67) in Deutschland im Zeitverlauf, gemäß Robert Koch-Institut	34
Zusatztable 3-E: Erwartete Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10: C67) in Deutschland für die nächsten 5 Jahre	35
Zusatztable 3-F: Verteilung der T-Stadien bei Harnblasenkrebs (3 Jahre: 2011 bis 2013) ..	39
Zusatztable 3-G: Metastasierung Harnblasenkarzinom in Krebsregistern.....	41
Zusatztable 3-H: Operationen an der Harnblase in Deutschland (Stationäre Krankenhausfälle nach OPS-Ziffer; OPS 5-576 und 5-577).....	43
Zusatztable 3-I: Zielpopulation von Nivolumab bei Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	51
Zusatztable 3-J: Vorherige Therapie Zielpopulation versus Studien Nivolumab	52
Zusatztable 3-K: Zielpopulation für behandlungsfreies Intervall in Monaten nach Beendigung der vorangegangenen Chemotherapie in Vinflunin RCT	53
Zusatztable 3-L: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen	78
Zusatztable 3-M: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab bei Urothelkarzinom.....	88
Zusatztable 3-N: Krankenhausfälle in Deutschland mit bösartigen Neubildungen der Harnorgane im Zeitverlauf (Patienten mit Wohnort in Deutschland).....	89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Darstellung der Tumorstadien beim Harnblasenkarzinom	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier Überlebensrate bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom.....	19
Abbildung 3: Relatives Überleben bei Neubildungen der Harnblase (nur invasiv) nach Tumorstadium	20
Abbildung 4: Flussdiagramm der ESMO Leitlinie	23
Abbildung 5: Kaplan-Meier Überlebensrate bei Zweitlinientherapie eines Urothelkarzinoms	24
Abbildung 6: Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate je 100.000 Einwohner für alle Stadien von Harnblasenkrebs (ICD-10: C67, D09.0 und D41.4; inkl. in-situ-Karzinome), nach T-Stadien und Geschlecht in Deutschland.....	30
Abbildung 7: Altersstandardisierte Sterberate je 100.000 Einwohner für alle Stadien von Harnblasenkrebs (ICD-10: C67), nach Geschlecht in Deutschland und im Vergleich zu Skandinavien und den USA	31
Abbildung 8: Altersverteilung von Patienten mit Harnblasenkarzinom in Deutschland	32
Abbildung 9: Ableitung der Zielpopulation (zwei Teilpopulationen) in Schritten	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	nur über Todesbescheinigung identifizierte Fälle;
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)
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA (auch: EMEA)	European Medicines Agency
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GC	Gemcitabin Cisplatin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k.A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KPS	Karnofsky Performance Status
KOF	Körperoberfläche
MRT	Magnetresonanztomographie
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin
NA	nicht anwendbar
NYHA	New York Heart Association
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-1	Programmed Death-1
PZN	Pharmazentralnummer
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TNM	T: Tumor, N: Regionale Lymphknoten und M: Fernmetastasen
TX	Stadium (T) unbekannt
UICC	Union internationale contre le cancer (International Vereinigung gegen Krebs)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Anmerkung:

Zur besseren Lesbarkeit wurde überwiegend 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 „als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.“ (1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für diese Patientenpopulationen nach vorangegangener platinhaltiger Chemotherapie ist gemäß G-BA (2):

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate):

- Vinflunin

oder

- eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

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 29.07.2016 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung: 2016-B-074). Das Beratungsprotokoll in der finalen Fassung ist als Quelle beigefügt (2).

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

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, das eine Krankheitsprogression während oder nach einer Platinhaltigen Chemotherapie hat, ist:

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate):

- Vinflunin

oder

- eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie

(für Patienten, die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

[...]“ (2)

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt, indem Vinflunin als zVT herangezogen wird.

Es besteht keine klare Grenze, wann bei Patienten mit einem „Spätrezidiv“ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie erfolgen soll. In der deutschen S3-Leitlinie wird die Wiederaufnahme einer platinhaltigen Chemotherapie mit Empfehlungsgrad „Expertenkonsens“ gesehen, während Vinflunin einen Empfehlungsgrad „B“ bei Level of Evidence „1-“ besitzt (3). Hinzu kommt, dass die bestehenden Beschränkungen einer erneuten cisplatinbasierten Chemotherapie, wie Krankheitsverlauf oder Verträglichkeit der Erstlinientherapie schwer operationalisierbar sind. Entsprechende Studiendaten zu Cisplatin stehen nicht für die Zielpopulation zur Verfügung: Die systematische Literaturrecherche konnte keine geeigneten Daten für Cisplatin identifizieren (siehe Modul 4, insbes. Abschnitt

4.2.3). Auch die aktuelle S3-Leitlinie verweist auf keine entsprechenden Daten, sondern Expertenkonsens (3).

Weitere, klinisch relevante Optionen - über die vom G-BA benannten Therapien Vinflunin und ggf. cisplatinbasierte Chemotherapie hinaus - sind „off-label“ (3).

Eine ältere Beratungsanforderung beim G-BA (2015-B-155, Nivolumab zur adjuvanten Therapie des Urothelkarzinoms nach vollständiger Resektion) hatte eine andere Indikation betroffen und wird hier deshalb nicht dargestellt (4).

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-074) stattgefunden und im vorliegenden Dossier erfolgt keine Abweichung von der vom G-BA bestimmten zVT für das Anwendungsgebiet. 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]. 6.2017. [Aufgerufen am 26.06.2017]. URL: www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-074 Nivolumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2016.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, November 2016, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL [online]. 2016. [Aufgerufen am 28.04.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-155 Nivolumab zur adjuvanten Therapie des Urothelkarzinoms nach vollständiger Resektion. 2016.

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.

Erkrankungsursachen

Für das Urothelkarzinom der Harnblase ist bekannt, dass bestimmte aromatische Amine für die Erkrankung ursächlich sein können. Dies hat eine besondere Bedeutung, da eine Kausalität damit im Sinne einer Berufskrankheit durch eine Exposition gegen bestimmte Stoffe – etwa Azofarbstoffe, die im Körper durch Stoffwechselfvorgänge aromatische Amine freisetzen können – möglich ist und durch die Berufsgenossenschaften bei entsprechenden Kriterien anerkannt werden kann. Auch erhöhen Cyclophosphamid, Chlornaphazin, Phenazetin und Aristolochiasäure das Risiko für die Entstehung eines Urothelkarzinoms der Harnblase (1).

Rauchen von Zigaretten ist ein gesicherter Risikofaktor. Chronische Entzündungen der Harnblase können die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms begünstigen und eine Strahlentherapie im kleinen Becken kann ebenfalls zur Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms führen (1).

Eine genetische Prädisposition ist außerhalb spezieller genetischer Syndrome (z.B. Lynch-Syndrom) nicht bekannt (1). Für Urothelkarzinome außerhalb der Harnblase liegen keine abweichenden Erkenntnisse zu den Erkrankungsursachen vor (2).

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Das Risiko zu erkranken (Inzidenz) ist bei Männern ab dem Erwachsenenalter höher als bei Frauen (1). Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Inzidenz immer weiter zu. Der altersabhängige Anstieg ist für Männer deutlich stärker als für Frauen (siehe im Detail Abschnitt 3.2.3). Jedoch besteht bei Frauen bei Diagnosestellung häufig ein fortgeschritteneres Tumorstadium (3).

Erkrankung und Klassifikation

Ein Urothelkarzinom tritt nach dem Robert-Koch-Institut bei rund 29.000 Menschen jährlich in Deutschland neu auf. Das Urothelkarzinom umfasst dabei Tumore der unteren Harnwege (Harnblase und Harnröhre) und der oberen Harnwege (Nierenbecken und Harnleiter), wobei etwa 90 % der Urothelkarzinome Harnblasenkarzinome sind (4). Das Urothelkarzinom der Harnblase ist damit im Fachgebiet der Urologie zahlenmäßig der zweithäufigste Tumor und der dritthäufigste bei den Krebssterbefällen (1, 5).

Der weit überwiegende Teil aller Harnblasenkarzinome (ca. 95 %) geht vom Urothel (Übergangsgewebe) aus, d.h. es sind Urothelkarzinome (4). Zu den klinischen Zeichen und Befunden, die den Verdacht auf das Vorliegen eines Urothelkarzinoms begründen, gehören:

- Mikrohämaturie
- schmerzlose Makrohämaturie
- positive Urinzytologie
- unspezifische Reizsymptome wie Pollakisurie, Drangsymptomatik oder Dysurie(1)

Im lokal fortgeschrittenen Stadium ist bei 68 %-98 % der Patienten eine Makrohämaturie das führende Symptom von Patienten mit einem Urothelkarzinom (1). Bei Patienten mit disseminierter Erkrankung stehen dagegen zumeist durch die Metastasen bedingte Symptome und/oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes im Vordergrund.

Die Einteilung der Tumorstadien der Urothelkarzinome folgt der TNM-Klassifikation (1, 6), d.h. T: Tumor, N: Regionale Lymphknoten und M: Fernmetastasen. Dabei wurde die WHO-Klassifikation 2016 aktualisiert:

Zusatztable 3-A: WHO-Klassifikation – Tumoren des Urothels

Tumorart	ICD-Schlüssel
Invasives Urothelkarzinom	
Nested, einschließlich großzellig nested Mikrozystisch	8120/3
Mikropapillär	8131/3
Lymphoepitheliom-artig	8082/3
Plasmazytoid / Siegelringzellig / Diffus Sakromatoid	8122/3
Riesenzellig	8031/3
Gering differenziert Lipid-reich Klarzellig	8020/3
Nicht-invasive urotheliale Läsionen	
Urotheliales Carcinoma in situ	8120/2
Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, niedriggradig (low grade)	8130/2
Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig (high grade)	8130/2
Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential	8130/1
Urotheliales Papillom	8120/0
Invertiertes urotheliales Papillom Urotheliale Proliferation mit unklarem malignem Potential Urotheliale Dysplasie	8121/0

Quelle: entnommen aus Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2016 (1)

Zusatztable 3-B: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinom der Harnblase

Klassifikation	Tumor		
T	Primärtumor		
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden		
T0	Kein Nachweis von Primärtumor		
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom		
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“		
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein		
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein		
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)		
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äussere Hälfte)		
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:		
T3a	Mikroskopisch		
T3b	Makroskopisch (Extravesikale Masse)		
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand		
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina		
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand		
N	Regionale Lymphknoten		
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden		
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)		
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)		
N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis		
M	Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
	Stadien-Einteilung		
Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a-b	N0	M0
Stage III	T3a-b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IV	T4b	N0	M0
	Any T	N1-3	M0
	Any T	Any N	M1

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2016 (1)

Die folgende Abbildung verbildlicht die Tumorstadien beim Harnblasenkarzinom:

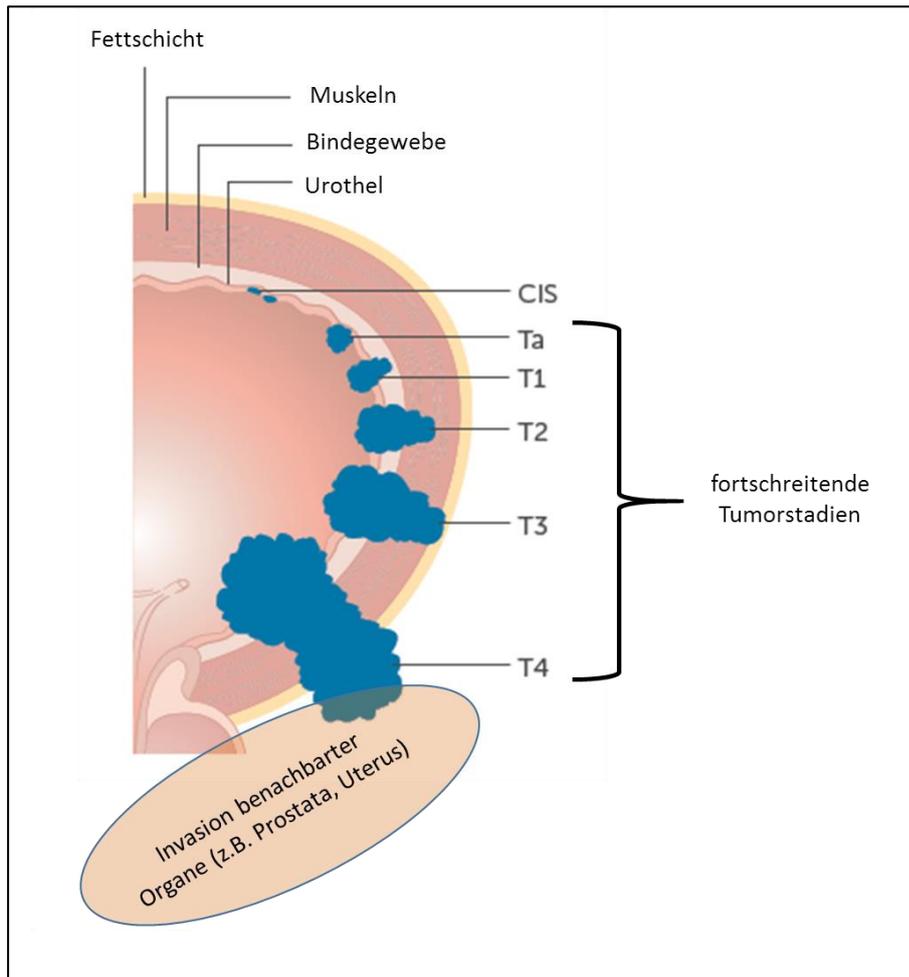


Abbildung 1: Darstellung der Tumorstadien beim Harnblasenkarzinom

Quelle: modifiziert nach Cancer Research UK. (Bladder cancer, types, stages and grades [online]. 2017) (7)

Erkrankungsverlauf und Therapie

Anhand des T-Stadiums der TNM-Einteilung wird das Urothelkarzinom der Harnblase auch in folgende klinische Stadien eingeteilt (kleines vorgestelltes „p“ für pathologische bzw. postoperative histopathologische Klassifikation):

- Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom: pTis, pTa, pT1
- Mindestens muskelinvasives Harnblasenkarzinom: \geq pT2

Diese Einteilung ist für die weitere Diagnostik und Therapie relevant (1). Beim Erstbefund eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms soll eine Diagnostik als Computertomographie des Abdomens, des Beckens und des Thorax mit Kontrastmittel zur Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden, wobei alternativ für das Becken auch eine Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen kann (1).

Bei frühen Tumorstadien ist das Therapieziel die vollständige organerhaltende chirurgische Resektion. Mit zunehmendem Infiltrationsgrad und Größe des Tumors steigt die Rezidiv- und Progressionsrate, während das 5-Jahresüberleben sinkt. In fortgeschrittenen Tumorstadien gewinnt die Chemotherapie und/oder Strahlentherapie an Bedeutung. Grundsätzlich lässt sich unterscheiden in:

- Lokale Therapie: nicht muskelinvasive Tumore bzw. mindestens muskelinvasive Tumore
- Metastasierte Tumore (primär metastasiert oder Rezidiv)

Bei nicht muskelinvasiven Tumoren erfolgt in der Regel eine transurethrale Resektion, während beim mindestens muskelinvasiven Urothelkarzinom neben einer chirurgischen Therapie mittels radikaler Zystektomie ggf. eine systemische Chemotherapie zusätzlich erfolgt – bevorzugt nach einem cisplatinhaltigen Schema (1, 6). Für metastasierte Tumore kommt eine palliative Chemotherapie in Betracht.

Bei fortgeschrittener Primärerkrankung, d.h. bei lokal fortgeschrittenem Tumorbefund oder vorliegender Metastasierung, besteht dabei in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten und von der Metastasierung ein unterschiedliches Gesamtüberleben (Abbildung 2):

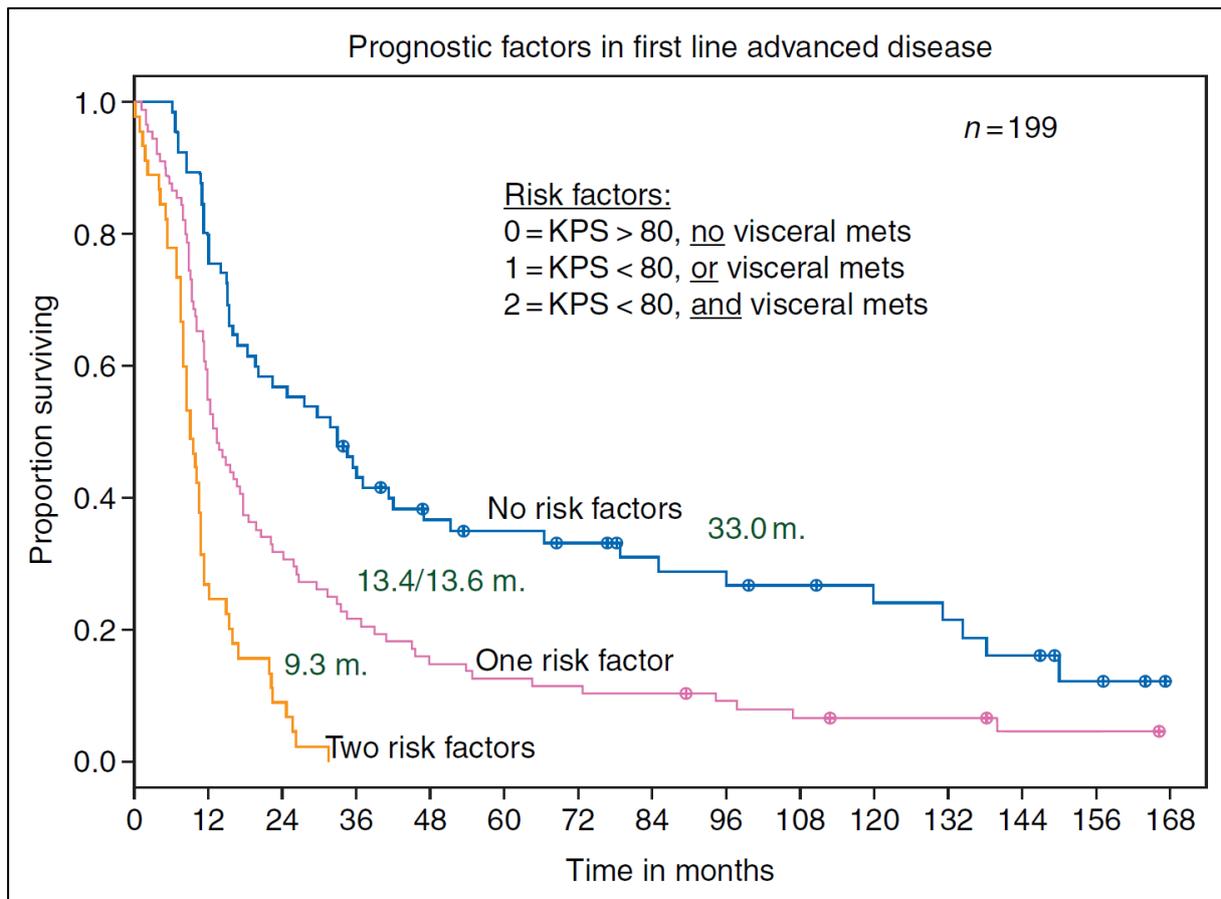


Abbildung 2: Kaplan-Meier Überlebensrate bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom

Quelle: Bellmunt et al, ESMO Practice Guidelines, 2014 (8), basierend auf (9)

KPS: Karnofsky Performance Status, mets: Metastasen

Dabei ist zu berücksichtigen, dass in dieser Analyse vor allem Patienten mit nicht chirurgisch resezierbaren Tumoren eingeschlossen waren.

Betrachtet man die einzelnen Tumorstadien (T), so zeigt sich in Abhängigkeit vom T-Stadium ein unterschiedliches Überleben, wobei Patienten mit Metastasierung („M1“) eine nochmals schlechtere Prognose aufweisen (Abbildung 3):

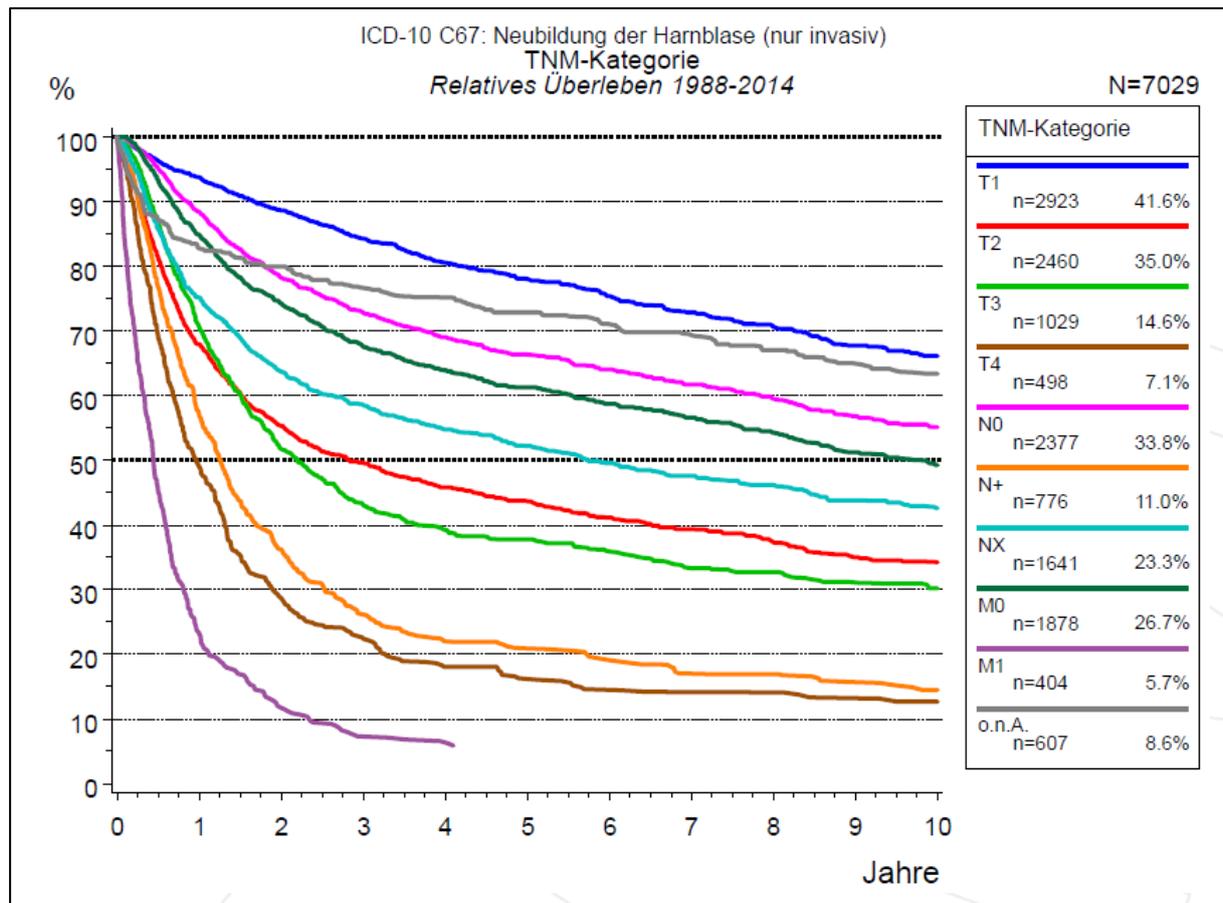


Abbildung 3: Relatives Überleben bei Neubildungen der Harnblase (nur invasiv) nach Tumorstadium

Quelle: Tumorregister München, ICD-10 C67: Blasenkarzinom Survival, 2016 (10)

Therapie des mindestens muskelinvasiven Urothelkarzinoms

Therapeutisch erfolgt beim mindestens muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase (d.h. $\geq pT2$) – sofern möglich – eine chirurgische Therapie mittels radikaler Zystektomie (1). Dabei werden neben der Blase auch das innere Genitale mitentfernt, d.h. beim Mann Prostata und Samenblasen und bei der Frau Uterus, Adnexe und Anteile der vorderen Vaginalwand. Nach der Zystektomie erfolgen eine feingewebliche Untersuchung und die pathologisch gesicherte Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation. Trotz verbesserter Operationstechnik und ggf. neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie liegt die krankheitsspezifische 5-Jahres Überlebensrate bezogen auf alle pathologischen Tumorstadien bei maximal 66 % (1).

Die Therapie von Urothelkarzinomen außerhalb der Harnblase, beispielsweise im oberen Harntrakt, erfolgt analog zunächst chirurgisch sofern sinnvoll möglich (2).

Vor Therapiebeginn sollte das Therapiekonzept multidisziplinär festgelegt werden und alle Patienten mit mindestens muskelinvasivem Urothelkarzinom sollten über die Möglichkeiten einer neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie aufgeklärt werden.

Unter einer neoadjuvanten Therapie versteht man dabei die vorbereitende systemische Behandlung vor einer chirurgischen Resektion. Eine adjuvante systemische Therapie ist eine Behandlungsoption nach einer chirurgischen Tumorentfernung für Patienten, bei denen aufgrund des histopathologischen Befundes sowie der Bildgebung von einer vollständigen Entfernung des Tumors auszugehen ist, aber ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht. Wenn bei einem fortgeschrittenen Befund keine chirurgische Resektion mehr möglich ist, erfolgt ggf. nur eine Chemotherapie im Sinne einer palliativen systemischen Therapie.

Als neoadjuvante Chemotherapie wird eine cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie empfohlen (1). Bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase und Stadium \geq pT3 und/oder Lymphknoten (pN+) besteht ein hohes Rezidivrisiko. Eine ggf. eingeleitete adjuvante Kombinationschemotherapie soll cisplatinbasiert sein (1). Für Urothelkarzinome außerhalb der Harnblase wird ebenfalls eine platinhaltige Chemotherapie empfohlen (2).

Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms

Metastasierte Patienten (primär metastasiert oder Rezidiv) können ebenfalls bei geeignetem Allgemeinzustand und Komorbiditäten eine cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten (1). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich beim metastasierten Urothelkarzinom um eine schnell progredient verlaufende Tumorerkrankung handelt. Dies geht meist mit einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand der Patienten und/oder ausgeprägten Komorbiditäten einher. Aus diesen Gründen kommt bei Weitem nicht jeder Patient für eine leitliniengerechte cisplatinhaltige Chemotherapie in Frage (1, 6, 11). Dies betrifft ca. 30 %-50 % der Patienten, die keine cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten können (1, 8). Daraus resultiert per se eine deutlich schlechtere Prognose für diese Patientenpopulation, da eine Therapie mit z.B. Gemcitabin und Carboplatin laut aktueller S3-Leitlinie keine adäquate Alternativtherapie darstellt (1).

Chemotherapie nach Versagen einer primären oder perioperativen Chemotherapie

Bei Progress nach einer primären oder perioperativen Chemotherapie kann bei metastasiertem Urothelkarzinom eine weitere Chemotherapie angeboten werden. Erfolgt eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie, so

- sollte als Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin erfolgen (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1-).
- kann eine Wiederaufnahme einer platinhaltigen Primärtherapie nach einem therapiefreien Intervall (mindestens > 6 Monate) und guter Verträglichkeit durchgeführt werden (Expertenkonsens) (1).

Auch Gemcitabin und/oder Paclitaxel können gemäß deutscher S3-Leitlinie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1-), wobei nur Docetaxel und Gemcitabin in Deutschland in dieser Indikation zugelassen sind (siehe Modul 2).

Die europäischen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) empfehlen unter Punkt 7.8.7. eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie, wenn eine Progression mindestens 6-12 Monate nach einer initialen platinsensitiven Therapie erfolgt (12). Hinsichtlich Vinflunin wird festgestellt, dass dieses in dieser Behandlungssituation den höchsten Evidenzgrad besitzt und die einzige zugelassene Therapieoption darstellt (12).

Auch die europäische European Society for Medical Oncology (ESMO) Leitlinie stellt fest, dass Vinflunin als einzige Chemotherapie diesbezüglich in einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht wurde und eine entsprechende europäische Zulassung besitzt (8). In einem Flussdiagramm werden je nach Progression < oder > 12 Monate bzw. Allgemeinzustand des Patienten als Therapien Vinflunin, taxanbasierte Therapien oder eine erneute Platintherapie bzw. Best Supportive Care (BSC) empfohlen:

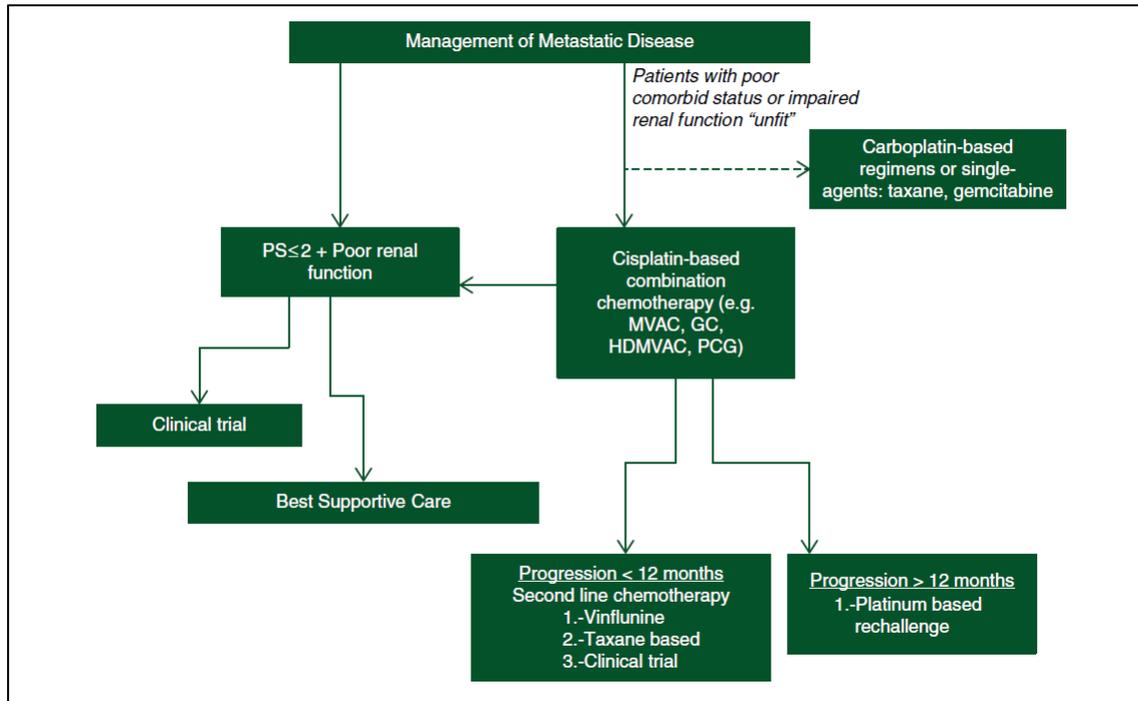


Abbildung 4: Flussdiagramm der ESMO Leitlinie

Quelle: Bellmunt et al, ESMO Practice Guidelines, 2014 (8)

In Abhängigkeit von den Risikofaktoren ist der prognostische Verlauf einer weiteren Chemotherapie nach Versagen einer primären oder perioperativen Chemotherapie eines metastasierten Urothelkarzinoms unterschiedlich. Als Risikofaktoren sind dabei anerkannt (1, 8):

- ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (≥ 1),
- Vorhandensein von Lebermetastasen,
- Hämoglobinwert < 10 g/dL.

Die folgende Abbildung zeigt das jeweils erwartete Gesamtüberleben:

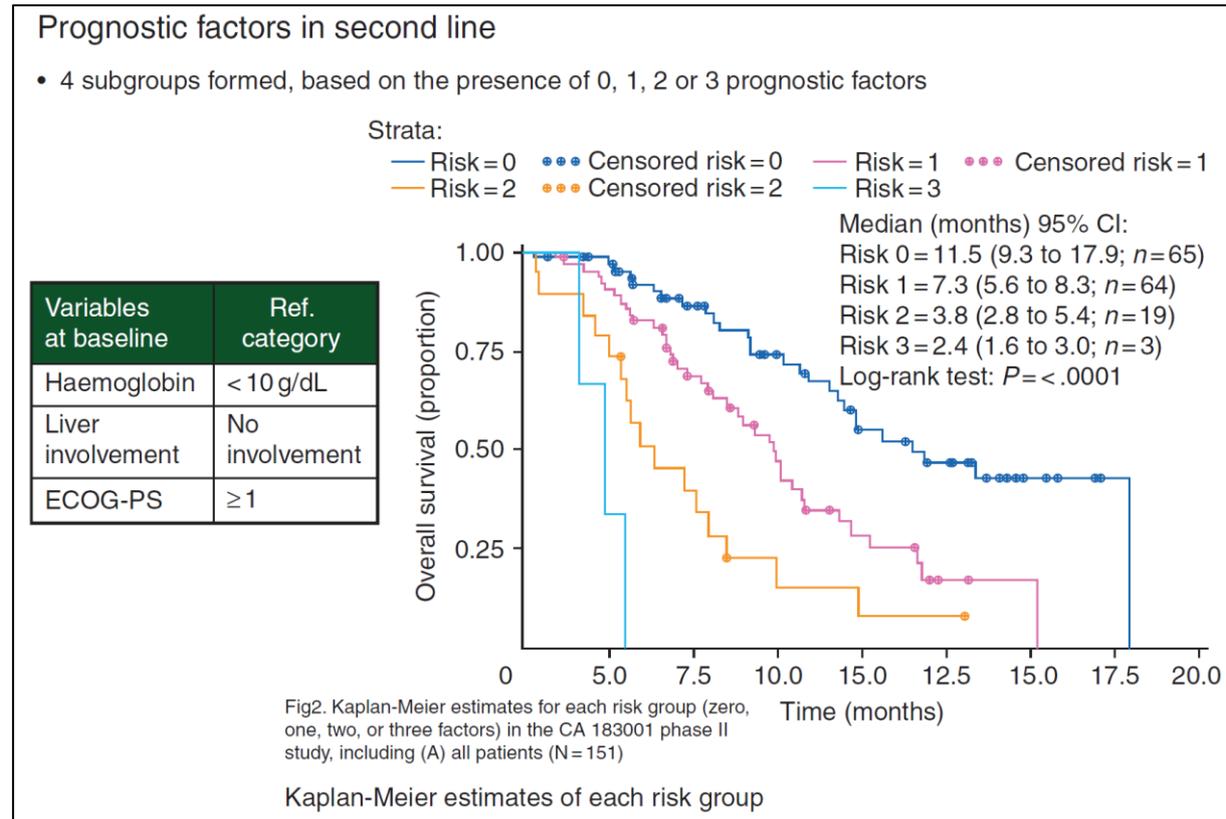


Abbildung 5: Kaplan-Meier Überlebensrate bei Zweitlinientherapie eines Urothelkarzinoms
 Quelle: Bellmunt et al, ESMO Practice Guidelines, 2014 (8), basierend auf (13)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Liver involvement: Lebermetastasen Ja/Nein; Haemoglobin: Hämoglobinwert < 10g/dL

Zielpopulation

Nivolumab wird bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom eingesetzt, bei denen eine vorherige platinhaltige Chemotherapie versagt hat. Dabei handelt es sich um Patienten, die entweder neoadjuvant (d.h. vor der Operation) oder adjuvant (d.h. nach Operation) eine platinhaltige Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom erhalten haben oder bei denen im metastasierten Tumorstadium bereits eine Erstlinientherapie mit platinhaltiger Chemotherapie erfolgt ist. Die Zielpopulation für Nivolumab wird entsprechend der Fachinformation definiert (14):

„als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie“

In dieser Behandlungssituation bestehen je nach Zeitfenster (6-12 Monate nach platinhaltiger Chemotherapie) sowie weiteren Faktoren wie Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit die Therapiemöglichkeiten einer Chemotherapie mit Vinflunin oder eine erneute platinbasierte Chemotherapie (1, 11). Für diese Patientenpopulation („Zielpopulation“), die eine palliative Chemotherapie mit deutlich begrenzter Prognose und toxischem Nebenwirkungsprofil erhält (siehe Abbildung 5) – mit entsprechender Beeinträchtigung der Lebensqualität –, kommt alternativ Nivolumab in Frage.

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 Urothelkarzinom ist eine maligne Erkrankung, für die vor allem in den frühen Therapiesituationen sehr effiziente Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Mit fortgeschrittener Invasivität oder Metastasierung besteht jedoch eine zunehmend ungünstigere Verlaufsprognose (siehe Abbildung 3). Insgesamt besteht eine krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf alle pathologischen Tumorstadien von maximal 66 % (1). Beim lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom bzw. beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen kann neben der chirurgischen Therapie, sofern sinnvoll und möglich (1, 2), eine neoadjuvante oder adjuvante cisplatinbasierte Polychemotherapie erfolgen. Für die Erstlinienchemotherapie im metastasierten Tumorstadium wird bei geeignetem Allgemeinzustand und Komorbiditäten eine cisplatinbasierte Polychemotherapie empfohlen (1). Allerdings kommt aufgrund des Allgemeinzustandes oder bestehender Komorbiditäten (insbesondere eingeschränkte Nierenfunktion) nicht jeder Patient für eine cisplatinhaltige Chemotherapie in Frage (1, 6, 11).

Erfolgt ein Progress während bzw. nach einer ersten Chemotherapie, so kann eine weitere Chemotherapie angeboten werden. Für die Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben wurden eine bestehende viszerale Metastasierung und ein schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky Performance Status < 80) als ungünstige Prädiktionsfaktoren identifiziert (Abbildung 2). Im Fall eines Progresses und notwendiger weiterer Chemotherapie kommen als zugelassene Therapiealternativen Vinflunin und eine erneute platinhaltige Chemotherapie in Betracht (15). Hierbei besteht nur für Vinflunin Evidenz aus einer Phase-III-Studie (1, 8, 12).

Erfolgt eine Progression erst nach mehr als 6 bis 12 Monaten, so kann gemäß Expertenkonsens (1) eine Wiederaufnahme einer platinhaltigen Therapie erfolgen; zumeist handelt es sich hierbei um Patienten, die nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie

frühzeitig einen Progress erleiden. Entsprechend steht diese Therapieoption schon wegen der notwendigen progressionsfreien Zeit nur für einen Teil der Patienten zur Verfügung. Hinzu kommt, dass Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie bei einer Entscheidung für eine erneute cisplatinhaltige Chemotherapie zu berücksichtigen sind (15). Die deutsche S3-Leitlinie stellt zur Frage bzgl. des Einsatzes von Cisplatin grundsätzlich fest (1), dass Patienten mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter nicht mit cisplatinbasierter Chemotherapie behandelt werden sollten:

- WHO oder ECOG Performance Status (PS) von ≥ 2 oder Karnofsky PS $\leq 60-70$ %
- Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 40 ml/min (Bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40-60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden, siehe Empfehlung 9.18)
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höherer Hörverlust in der Audiometrie
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher peripherer Neuropathie
- NYHA Klasse III Herzinsuffizienz

Gemäß Fachinformation (16) werden folgende Gegenanzeigen von Cisplatin explizit genannt:

- „kontraindiziert bei Patienten mit einer Anamnese von allergischen Reaktionen gegen Cisplatin, andere platinhaltige Arzneimittel oder einen der sonstigen Bestandteile der Zubereitung.“
- „kontraindiziert bei Patienten mit einer Myelosuppression, cisplatinbedingter Neuropathie, dehydrierten Patienten (zur Vorbeugung einer schwerwiegenden Nierenfunktionsstörung ist vor und nach der Anwendung eine Hydrierung erforderlich), sowie bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) oder einer Beeinträchtigung des Gehörs, da [...] nephrotoxisch und neurotoxisch (insbesondere ototoxisch) ist.“

In der Fachinformation findet sich unter 4.4 der besondere Warnhinweis: „Diese zytostatische Substanz besitzt eine ausgeprägtere Toxizität als die für gewöhnlich im Rahmen der antineoplastischen Chemotherapie angewendeten Mittel.“ (16) Insgesamt gehen deshalb die Leitlinien davon aus, dass bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Tumor rund 30-50 % der Patienten nicht für eine cisplatinhaltige Chemotherapie in Frage kommen (1, 8). Hinzu kommt, dass die Prognose einer weiteren Chemotherapie mit einem cisplatinhaltigen Schema ungünstig bleibt und die Toxizität hoch ist (17, 18). Ebenfalls kommen für eine sogenannte Re-Challenge-Therapie mit Cisplatin nur vergleichsweise wenige Patienten in Betracht. Dies ist zum einen davon abhängig, in welchem Zeitraum eine Progression unter der cisplatinhaltigen Chemotherapie als neoadjuvante/adjuvante oder Erstlinienbehandlung stattgefunden hat und zum anderen durch klinische Faktoren des

Patienten limitiert. Hier spielt vor allem die Nierenfunktion nach einer cisplatinhaltigen Erstlinientherapie eine entscheidende Rolle und bedarf der Abklärung, ob eine erneute Therapie mit Cisplatin klinisch möglich ist.

Gemäß der Zulassung wird Nivolumab folgendermaßen eingesetzt (14):

„als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie“. (14) In dieser Behandlungssituation bestehen -wie dargestellt- deutlich limitierte zugelassene Therapieoptionen (1, 2, 17, 18). Mit Nivolumab konnte in dieser Therapielinie, bei rund 21 % (74/345) der Patienten ein objektives Ansprechen erreicht sowie eine numerische Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Nivolumab kann damit in einer sonst nur sehr bedingt therapierbaren Situation den therapeutischen Bedarf nach einer wirksamen, lebensverlängernden und gut verträglichen Therapie decken:

Verträglichkeit

Angesichts der Vorbehandlungen mit vorangegangener Chemotherapie und insgesamt beschränkter Prognose sind Toxizität und Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung. Auf die ausgeprägte Toxizität von Cisplatin wird als Warnhinweis in der Fachinformation explizit hingewiesen (16). Für Vinflunin besteht ebenfalls ein spezifisches Nebenwirkungsprofil mit insbesondere sehr häufigen Veränderungen des Blutes im Sinne einer Leukopenie und Neutropenie mit dem Risiko für neutropenisches Fieber (19, 20).

Bei diesen vorbehandelten Patienten, für die Nivolumab zugelassen ist (14), besteht ein besonderer therapeutischer Bedarf in Bezug auf eine nicht nur wirksame, sondern gerade auch verträgliche Therapie. Für Nivolumab bestehen 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 (21-24). Demnach unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab in der Anwendung beim Urothelkarzinom kaum von anderen Anwendungsgebieten. Angesichts der hohen Toxizität von Cisplatin (16) und Nebenwirkungen von Vinflunin kommt der Verträglichkeit von Nivolumab eine besondere Bedeutung zu (siehe Modul 4).

Das Verträglichkeitsprofil wird auch durch Daten zur Lebensqualität aus der hier vorliegenden Zulassungsstudie (CA209-275) unterstützt: Die Anwendung von Nivolumab beim Urothelkarzinom war nicht nur wirksam, sondern konnte zudem unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen den Gesamtzustand der Patienten über die Zeit – gemessen mittels validierter Lebensqualitätsinstrumente – teilweise verbessern (siehe Modul 4).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nivolumab

Zusammenfassend wird in der zugelassenen Anwendungssituation von Nivolumab beim Urothelkarzinom (14) der seit Langem bestehende therapeutische Bedarf nach einer wirksamen und gleichzeitig verträglichen Therapieoption durch Nivolumab gedeckt. Für die vorbehandelten Patienten stehen derzeit nur Vinflunin oder erneute cisplatinhaltige Chemotherapie als zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Vor allem die hohe Toxizität dieser Therapieoptionen ist besonders patientenrelevant und therapieentscheidend.

Entsprechend besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf nach einer verträglicheren und effektiven Therapie für diejenigen Patienten, die nach platinhaltiger Therapie eine erneute Therapie bei lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom benötigen. Nivolumab kann Patienten zu einem verlängerten Überleben bei vorteilhafter Verträglichkeit (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 Urothelkarzinom im Überblick dargestellt. Darauf folgend wird die Prävalenz und Inzidenz für die vorbehandelten Patienten abgeleitet. Die Ableitung der spezifischen Zielpopulation für Nivolumab erfolgt anschließend und wird in Abschnitt 3.2.4 für die GKV-Patienten dargestellt.

Detaillierte Daten liegen für das Harnblasenkarzinom (ICD-10: C67) vor. Vom Robert-Koch-Institut (RKI) werden derzeit mit dem Harnblasenkarzinom auch die in-situ-Karzinome (ICD-10: D09.0) und die Neubildungen unsicheren oder unbekanntes Verhaltens der Harnorgane (ICD-10: D41.4) dargestellt, was als geeignet zu berücksichtigen ist (5). Eine Überschätzung der Patientenzahl ergibt sich dadurch, dass lediglich 95 % aller Harnblasenneoplasien Urothelkarzinome sind (siehe auch Abschnitt 3.2.1). Eine Unterschätzung ergibt sich dadurch, dass das Urothelkarzinom auch Tumore anderer Lokalisation der Harnwege umfasst und rund 90% der Urothelkarzinome Harnblasenkarzinome sind (4). Diese Einschränkungen gilt es bei der Darstellung zu berücksichtigen.

Prävalenz der Harnblasentumore

Für das letzte verfügbare Berichtsjahr 2013 gibt das Robert-Koch-Institut (RKI) eine 5-Jahres Prävalenz von 81.920 Männern und 24.710 Frauen für alle Stadien und Formen von Harnblasentumoren (ICD-10 C67/D09.0/D41.4) an (5). Damit ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres Prävalenz für 2013 von etwa 106.630 Patienten mit Harnblasentumoren in Deutschland.

Inzidenz der Harnblasentumore

Für die Inzidenz werden für das Berichtsjahr 2013 insgesamt 22.270 Männer und 7.210 Frauen angegeben, die neu an einem Harnblasentumor (einschließlich in-situ Tumore) erkrankt sind, also insgesamt 29.480 Patienten. Spezifisch für die ICD-10 C67, bösartige Neubildungen der Harnblase, werden für das Jahr 2013 bei Männern 11.750 und bei Frauen 4.200 Neuerkrankungen, also insgesamt 15.950 Neuerkrankungen genannt (5).

Bei der Neuerkrankungsrate ist über die letzten Jahre – unter Berücksichtigung von Demographieeffekten (Altersstandardisierung) – eine deutliche Zunahme der frühen, nicht-muskelinvasiven Stadien Ta/is zu beobachten, während die muskelinvasiven Stadien ab $\geq T2$ stabil im Zeitverlauf sind. In der folgenden Abbildung wird die Erkrankungsrate im Zeitverlauf für Deutschland dargestellt:

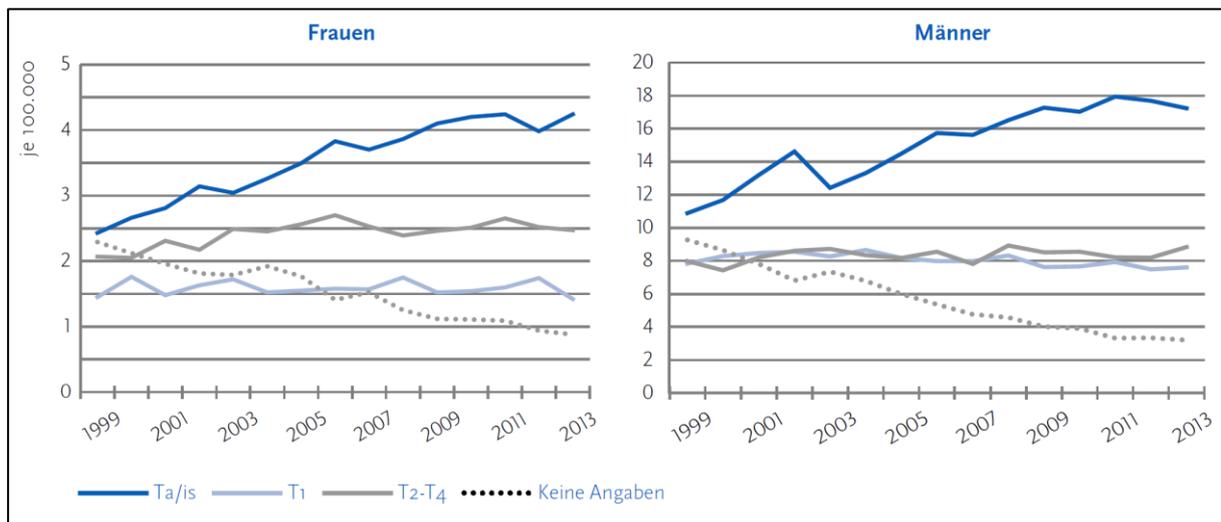


Abbildung 6: Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate je 100.000 Einwohner für alle Stadien von Harnblasenkrebs (ICD-10: C67, D09.0 und D41.4; inkl. in-situ-Karzinome), nach T-Stadien und Geschlecht in Deutschland

Quelle: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, 2016 (5)

Dabei stellt sich für das Datenjahr 2013 die Verteilung numerisch so dar, dass die altersstandardisierte Inzidenzrate bei den Männern für Ta/is 17,24, für T1 7,61 und für T2-T4 8,84 und bei den Frauen für Ta/is 4,24, für T1 1,42 und für T2-T4 2,47 beträgt. Keine Angaben lagen vor bei 3,21 (Männer) bzw. 0,88 (Frauen) (25).

Die Sterblichkeit ist dabei über die Jahre im Verlauf vor allem bei Männern deutlich rückläufig. In der folgenden Abbildung wird die Sterberate im Zeitverlauf für Deutschland und für Vergleichsländer dargestellt:

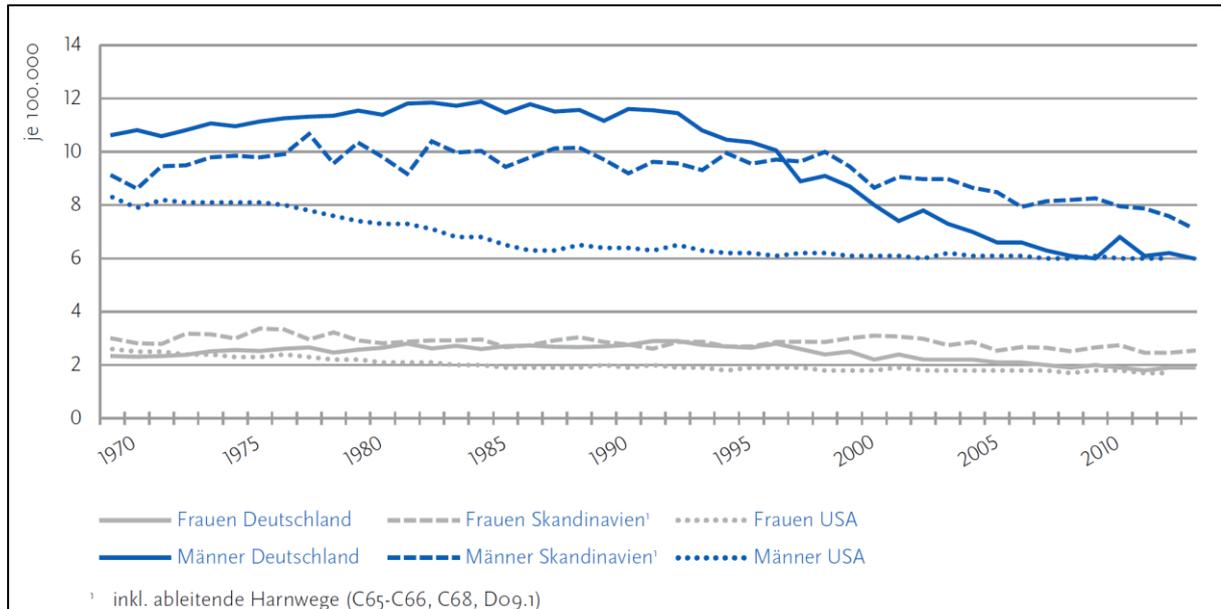


Abbildung 7: Altersstandardisierte Sterberate je 100.000 Einwohner für alle Stadien von Harnblasenkrebs (ICD-10: C67), nach Geschlecht in Deutschland und im Vergleich zu Skandinavien und den USA

Quelle: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, 2016 (5)

Alters- und Geschlechtsverteilung des Harnblasenkarzinoms

Das Harnblasenkarzinom tritt fast ausschließlich im Erwachsenenalter auf und Frauen sind deutlich seltener betroffen als Männer. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter, so dass als mittleres Erkrankungsalter für Frauen 73,4 bzw. für Männer 71,9 Jahre angegeben wird (5). Die aktuelle Altersverteilung wird im Detail in der folgenden Abbildung dargestellt:

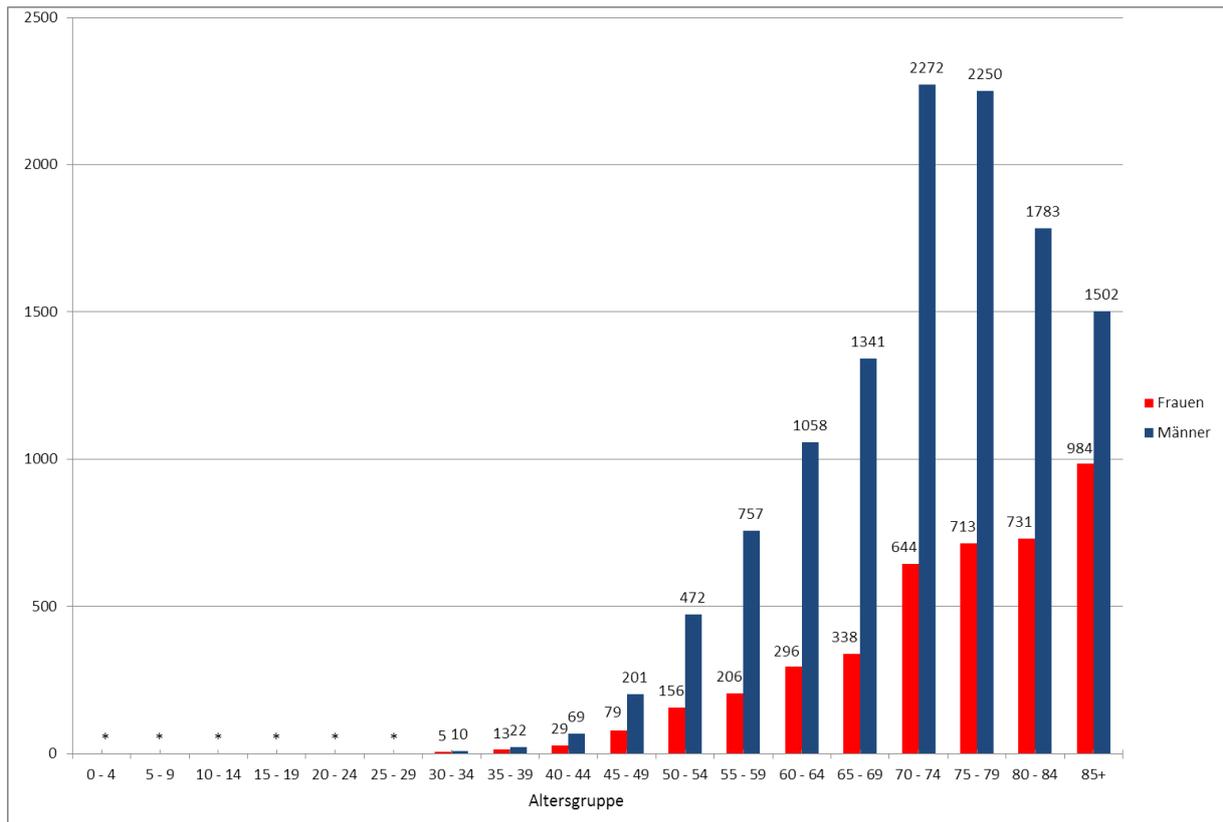


Abbildung 8: Altersverteilung von Patienten mit Harnblasenkarzinom in Deutschland

Dargestellt ist die absolute Häufigkeit von Neuerkrankungen je Altersgruppe für die ICD-10 C67 in Deutschland 2013. Für Altersgruppen mit „*“ traten 0-5 Fälle auf. Quelle: eigene Darstellung, Zahlen aus: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2017 (26)

Prävalenz und Inzidenz des Harnblasenkarzinoms bei Erwachsenen

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

Zusatztable 3-C: Neuerkrankungen, Erkrankungsraten, Sterbefälle und Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10: C67) in Deutschland 2013, gemäß Robert Koch-Institut

	Männer	Frauen	Gesamt
Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen, Datenjahr 2013)	11.750	4.200	15.950
Altersstandardisierte ¹ Erkrankungsrate je 100.000 Personen (Datenjahr 2013)	18,8	4,9	11,0
Anzahl Sterbefälle im Jahr 2013	3.894	1.863	5.757
5-Jahres Prävalenz aller Altersstufen (Datenjahr 2013)	35.827	11.031	46.858
1-Jahres Prävalenz aller Altersstufen (Datenjahr 2013)	9.952	3.121	13.073

¹ Altersstandardisierung nach Europa-Standard.

Quellen: Zahlen aus: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, 2016 (5) sowie Datenbankabfrage aus: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2017 (26)

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 die best verfügbare Quelle dar. Die Vollständigkeit der Erfassung variiert zwischen den Bundesländern und liegt im Durchschnitt bei 90 % (5). 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 6 zeigt stabile Daten bzw. einen sehr geringen 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 des Harnblasenkarzinoms (ICD-10: C67) 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
2004	11.240	4.199	15.439	34.290	10.821	45.111
2005	10.937	4.186	15.123	34.596	11.015	45.611
2006	10.965	4.321	15.286	34.773	11.123	45.896
2007	11.149	4.307	15.456	34.990	11.237	46.227
2008	11.741	4.504	16.245	35.512	11.460	46.972
2009	11.460	4.052	15.512	35.506	11.248	46.754
2010	11.574	4.207	15.781	35.718	11.207	46.925
2011	11.514	4.310	15.824	35.826	11.248	47.074
2012	11.508	4.220	15.728	35.873	11.181	47.054
2013	11.744	4.198	15.942	35.827	11.031	46.858
Quelle: Datenbankabfrage aus: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2017 (26)						

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

Zusatztable 3-E: Erwartete Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10: C67) in Deutschland für die nächsten 5 Jahre

Jahr	Erwartete Neuerkrankungen			Erwartete 5-Jahres-Prävalenz		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
2013	11.744 *	4.198 *	15.942 *	35.827 *	11.031 *	46.858 *
2014	11.750	4.200	15.950	35.845	11.037	46.882
2015	11.755	4.202	15.957	35.862	11.042	46.904
2016	11.761	4.204	15.965	35.880	11.048	46.928
2017	11.767	4.206	15.973	35.897	11.053	46.950
2018	11.772	4.209	15.981	35.915	11.059	46.974
2019	11.778	4.211	15.989	35.932	11.064	46.996
2020	11.784	4.213	15.997	35.950	11.070	47.020
2021	11.789	4.215	16.004	35.968	11.075	47.043
2022	11.795	4.217	16.012	35.985	11.081	47.066

Werte ermittelt jeweils durch lineare Regression aus Zusatztable 3-D mit der abhängigen Variable Jahr.

* beobachteter Wert; Quelle: Datenbankabfrage aus: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2017 (26)

Es wird basierend auf den vorliegenden Daten insgesamt von einer stabilen bis sehr geringen Zunahme der Patientenzahl ausgegangen.

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)
Als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	1.708 – 2.189 Patienten	Gesamtpopulation: 1.460 – 1.872 Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Davon Frührezidiv (≤ 6 Monate): 1.170 – 1.299 Patienten • Davon: Spätrezidiv (> 6 - 12 Monate): 33 – 496 Patienten <p>davon für erneute cisplatinhaltige Chemotherapie in Frage kommend: 133 - 186 Patienten</p>

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.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die gemäß Zulassung (14) relevante Zielpopulation ist deutlich geringer als die Anzahl der Patienten mit Harnblasenkarzinom insgesamt. Die Zielpopulation umfasst Patienten mit:

- einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom bei Erwachsenen,
- nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (14).

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Inzidenz der Population aller Patienten mit Harnblasenkarzinom abgeleitet (Zusammenfassung siehe Zusatztabelle 3-I). Hierzu werden folgende Schritte durchgeführt:

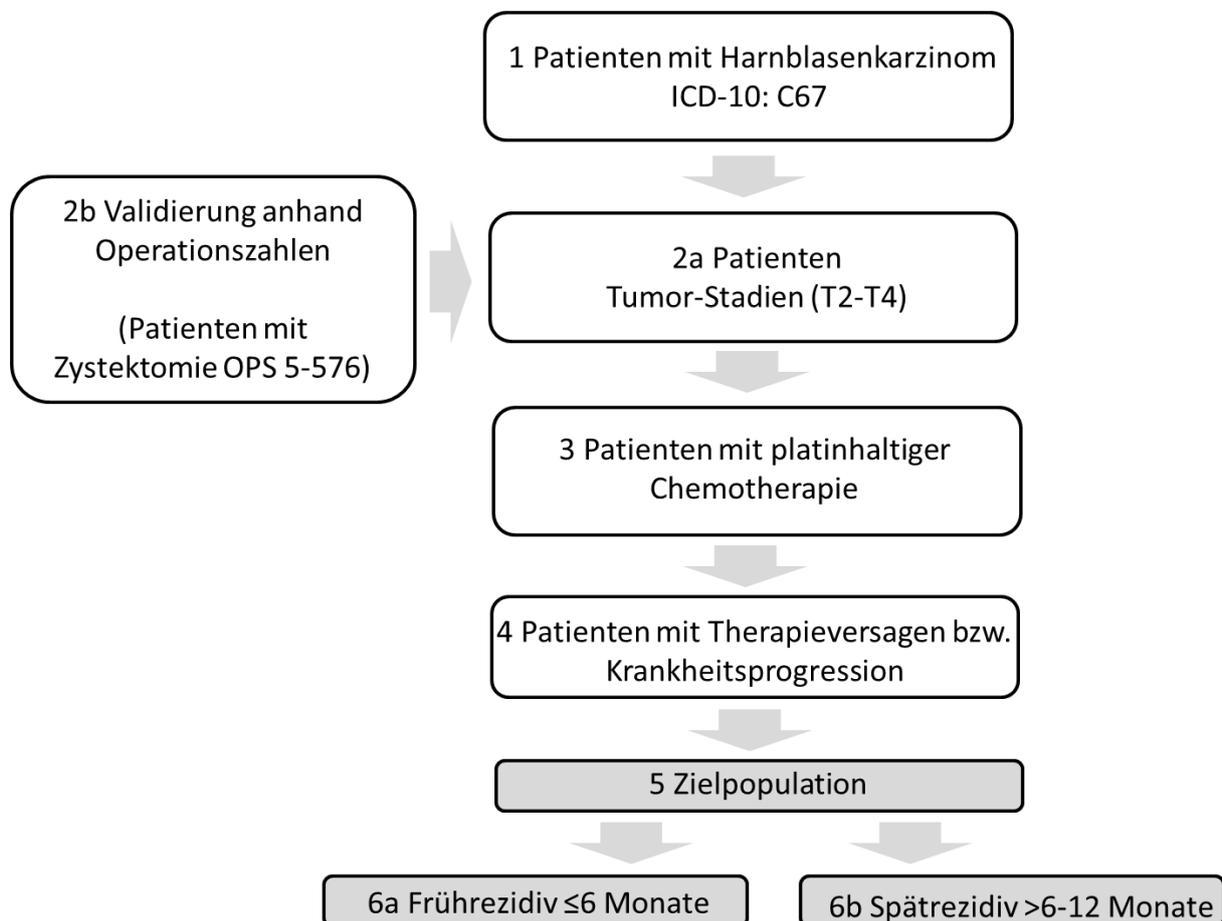


Abbildung 9: Ableitung der Zielpopulation (zwei Teilpopulationen) in Schritten

Quelle: eigene Darstellung

Schritt 1 bestimmt alle Patienten mit Harnblasenkarzinom.

Dann erfolgt zunächst in *Schritt 2* die Ableitung der Patienten, die bei Diagnosestellung aufgrund bestehender Metastasierung in einer palliativen Situation sind und derjenigen Patienten, die chirurgisch (mittels radikaler Zystektomie) behandelt werden.

Anschließend wird in *Schritt 3* jeweils der Anteil von Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie abgeleitet.

In *Schritt 4* werden diejenigen Patienten bestimmt, die nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie ein nicht resezierbares oder metastasiertes Tumorstadium erreichen.

In *Schritt 5* erfolgt eine Aufteilung der Zielpopulation auf die beiden Teilpopulationen (*Schritt 6*) Frührezidiv (≤ 6 Monate) und Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate).

Schritt 1: Patienten mit Harnblasenkarzinom

Die erwartete Anzahl erwachsener Patienten mit Neuerkrankung aller Stadien mit Harnblasenkarzinom – exklusive Carcinoma in situ – beträgt für das Jahr 2017 insgesamt 15.973 Patienten (4.206 Frauen und 11.767 Männer; siehe Zusatztabelle 3-E).

Da bekannt ist, dass das Harnblasenkarzinom fast ausschließlich bei Erwachsenen auftritt (siehe Abbildung 8) und gemäß Fachinformation Nivolumab nur bei erwachsenen Patienten angewendet werden darf (14), werden nur Erwachsene betrachtet (≥ 20 Jahre aufgrund Gruppierung des RKI). Auf die bestehenden Unsicherheiten im Sinne einer geringen Über- bzw. geringen Unterschätzung durch die Ableitung der Zielpopulation für das Urothelkarzinom basierend auf dem Harnblasenkarzinom wurde bereits am Beginn dieses Abschnitts 3.2.3 hingewiesen.

Schritt 2a: Patienten mit Tumorstadien T2-T4

In Schritt 2 erfolgt die Ableitung der Patienten, die wegen mindestens muskelinvasivem Urothelkarzinom (T2-T4) behandelt werden und eine Abschätzung derjenigen Patienten, die aufgrund bestehender Metastasierung in einer palliativen Situation sind. Es wird dabei davon ausgegangen, dass ein mindestens muskelinvasives bis fortgeschrittenes Stadium bei mindestens T2 (bis T4) besteht, da diese Patienten ein höheres Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf aufweisen (siehe z.B. Abbildung 3). Etwa jeder vierte betroffene Mann und jede dritte betroffene Frau weist ein solches mindestens muskelinvasives Harnblasenkarzinom auf (5). Hierbei ist jedoch die Grundgesamtheit geeignet zu berücksichtigen.

Eine Detailauswertung des RKI diesbezüglich ergab:

Zusatztable 3-F: Verteilung der T-Stadien bei Harnblasenkrebs (3 Jahre: 2011 bis 2013)

Verteilung der T-Stadien bei Harnblasenkrebs, nach Diagnose (ICD-10) und Geschlecht (3 Jahre: 2011 bis 2013)						
ICD-10 Code:	C67 Bösartige Neubildung der Harnblase		D09.0 Carcinoma in situ, Harnblase		D41.4 Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens der Harnorgane, Harnblase	
T-Kategorie	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tis	23	6	1.698	439	0	0
Ta	66	16	20.575	5.747	160	44
T1	12.682	3.353	0	0	0	0
T2	9.067	3.512	0	0	0	0
T3	3.527	1.618	1	0	0	0
T4	1.739	653	0	0	0	0
TX*	6.781	3.073	6.572	1.744	555	313
Gesamt	33.885	12.231	28.846	7.930	715	357
* davon DCO-Fälle:	2.292	1.373	6	3	190	159
Errechneter Anteil der Tumorstadien T2-T4 an allen Patienten mit C67	42,3 % (14.333 / 33.885)	47,3 % (5.783 / 12.231)	NA	NA	NA	NA
Errechneter Anteil T2 an allen Patienten mit C67	26,8 % (9.067 / 33.885)	28,7 % (3.512 / 12.231)	NA	NA	NA	NA

Angegeben sind die absoluten Fallzahlen für die kombinierten Diagnosejahre 2011 bis einschließlich 2013, d.h. 3-Jahres-Zeitraum

TX: Stadium unbekannt; DCO: nur über Todesbescheinigung identifizierte Fälle; NA: nicht anwendbar

Quelle: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Sonderauswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten. 2017. (25). Zeilen „errechneter Anteil“: eigene Ergänzung.

Bei der in Zusatztablelle 3-F dargestellten Auswertung wurde vom RKI die Stadienverteilung über 3 Jahre (2011 bis 2013) analysiert, um eine möglichst hohe Aussagesicherheit zu erreichen. Es zeigt sich, dass von allen Patienten mit Diagnose Harnblasenkrebs (ICD-10 C67) insgesamt 42,3 % der Männer und 47,3 % der Frauen mindestens muskelinvasive bis fortgeschrittene T-Kategorien (T2-T4) haben. Ein Stadium T2 haben 26,8 % der Männer und 28,7 % der Frauen (Zusatztablelle 3-F).

Ausgehend von 11.767 Männern und 4.206 Frauen mit Harnblasenkarzinom für das Jahr 2017 (Zusatztablelle 3-E) haben damit rund 4.977 Männer (42,3 %; Zusatztablelle 3-F) und 1.989 Frauen (47,3 %; Zusatztablelle 3-F) ein mindestens muskelinvasives bzw. fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom, **insgesamt 6.966 Patienten**. Ein **Stadium T2** haben davon 3.154 Männer (26,8 %; Zusatztablelle 3-F) und 1.207 Frauen (28,7 %; Zusatztablelle 3-F), insgesamt **4.361 Patienten**.

Patienten mit einem Stadium T1 haben zwar auch grundsätzlich ein Risiko für befallene Lymphknoten und eine Metastasierung im Krankheitsverlauf, dennoch haben T1 Tumore als nicht muskelinvasive Tumore verglichen mit den Stadien T2-T4 und in jedem Fall versus T3/T4 eine günstigere Prognose (siehe Abbildung 3; Gruppierung siehe auch (27)). Eine platinhaltige Chemotherapie erfolgt nur selten perioperativ (1), weshalb keine Berücksichtigung des Stadiums T1 erfolgt. Eine geringe Unterschätzung der Zielpopulation hierdurch ist möglich.

Eine **Metastasierung** wird in den nationalen Daten nicht gesondert ausgewiesen (5). Deshalb erfolgte eine Analyse der zugrundeliegenden regionalen Krebsregister, die Mitglieder der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. sind. Hieraus ergibt sich:

Zusatztable 3-G: Metastasierung Harnblasenkarzinom in Krebsregistern

Register	Zahlen zur Metastasierung Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67)	Internetadresse des Registers
Krebsregister Baden-Württemberg	NA	http://www.krebsregister-bw.de/index.php?id=398
Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern	Bayernweit: NA Tumorregister München (10) für Zeitraum 1988-2014: n=404 mit M1 und n=1.878 mit M0 (berichtet aus N=7.029 Patienten)	http://www.krebsregister-bayern.de/index.html
Krebsregister Bremen	NA	http://www.krebsregister.bremen.de/auswertungen/datenbank/bremen-bremerhaven.html
Krebsregister Hamburg	NA	http://www.hamburg.de/krebsregister/123980/zwischenblatt-db-abfrage/
Krebsregister Hessen	NA; 2006-2011: UICC Stadium IV 10,2 %	https://www.laekh.de/aerzte/aerzte-krebsregister
Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen	NA	http://www.krebsregister-niedersachsen.de/
Epidemiologisches Krebsregister NRW	NA	http://www.krebsregister.nrw.de
Epidemiologisches Krebsregister Rheinland-Pfalz	NA	http://www.krebsregister-rlp.de/
Epidemiologisches Krebsregister Saarland	NA	http://www.krebsregister.saarland.de/
Krebsregister Schleswig-Holstein	NA; Darstellung der Therapie (Diagnosejahre 2009-2011) gem. Jahresbericht 2014: - Operation: 552/614 Männer, 163/183 Frauen; insgesamt: 89,7 % - Chemotherapie: 90/614 Männer, 28/183 Frauen; insgesamt: 14,8 % 2006-2011: UICC Stadium IV 10,7 %	http://www.krebsregister-sh.de/index_rs.html
Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen	NA	https://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/daten/
NA: nicht anwendbar; M1: Fernmetastasen, M0: keine Fernmetastasen; UICC: Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)		

Insgesamt ergibt sich aus Zusatztabelle 3-G – mit beschränkter Evidenzbasis - eine Verteilung von n=404 Patienten mit M1 und n=1.878 mit M0, also ein Anteil von 17,7 % Patienten mit Metastasierung ($404/(404+1878)$) an allen Patienten mit bekanntem Status von „M“.

Möglicherweise stellt dieser Anteil eine Überschätzung dar, wenn eine „Nicht-Metastasierung“ seltener gemeldet wird als eine Metastasierung: Ein Stadium IV (Definition siehe Zusatztabelle 3-B) liegt in den regionalen Krebsregistern nur bei rund 10-11 % der Patienten vor (Zusatztabelle 3-G). In einer großen europäischen Kohorte (PROMETRICS 2011; 15 deutsche von 18 Zentren) von Patienten hatten sogar nur 5,9 % der Patienten einen klinischen Status „M+“ – allerdings bei Patienten für die eine radikale Zystektomie geplant war (28).

Aufgrund der Bedeutung einer Metastasierung für Prognose und Definition einer palliativen Behandlungssituation wird trotz möglicher Überschätzung der identifizierte Anteil von 17,7 % metastasierter Patienten (aus einem regionalen Krebsregister; siehe Zusatztabelle 3-G) im Folgenden herangezogen. Die 17,7 % entsprechen in Deutschland, bei 6.966 Patienten mit T2-T4, insgesamt **1.233 Patienten**.

Schritt 2b: Validierung anhand stationärer Krankenhausfälle

Die radikale Zystektomie fällt wie die Zystektomie unter die OPS-Ziffer 5-576. Die tiefgegliederten Prozedurendaten der Krankenhäuser aus dem Jahr 2015 geben hier 8.264 Fälle für alle OPS-Ziffern 5-576 und deren Unterkategorien an (29). Diese Zahl von Operationen liefert als Obergrenze eine gewisse Überschätzung, da sie alle Arten von Zystektomien in Deutschland erfasst – unabhängig vom Stadium und Ursache der Zystektomie – und somit Patienten beinhaltet, die nicht zur Zielpopulation gehören.

Die Zahlen zu den durchgeführten Operationen (insgesamt 8.264 Zystektomien) sind mit der aus den Krebsregistern ermittelten Zahl von 6.966 mindestens muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen konsistent. Bei der OPS-Ziffer 5-576 können auch Zystektomien aus anderen Gründen und Tumorsituationen, die nicht zur Zielpopulation zählen, beinhaltet sein. Für die weiteren Schritte wird deshalb die aus den Krebsregistern ermittelte Patientenzahl verwendet.

Zusatztable 3-H: Operationen an der Harnblase in Deutschland (Stationäre Krankenhausfälle nach OPS-Ziffer; OPS 5-576 und 5-577)

OPS-Ziffer 2015	Bezeichnung	Fallzahl 2015
5-576	Zystektomie – alle –	8.264
5-576.00	Einfach, beim Mann: Offen chirurgisch	235
5-576.01	Einfach, beim Mann: Laparoskopisch	20
5-576.0x	Einfach, beim Mann: Sonstige	6
5-576.10	Einfach, bei der Frau: Offen chirurgisch	195
5-576.11	Einfach, bei der Frau: Laparoskopisch	21
5-576.1x	Einfach, bei der Frau: Sonstige	4
5-576.20	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, beim Mann: Offen chirurgisch	4.406
5-576.21	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, beim Mann: Laparoskopisch	187
5-576.2x	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, beim Mann: Sonstige	68
5-576.30	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Offen chirurgisch	792
5-576.31	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Laparoskopisch	55
5-576.3x	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Sonstige	25
5-576.40	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, beim Mann: Offen chirurgisch	303
5-576.41	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, beim Mann: Laparoskopisch	7
5-576.4x	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, beim Mann: Sonstige	4
5-576.50	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Offen chirurgisch	60
5-576.51	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Laparoskopisch	3
5-576.5x	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Sonstige	2

5-576.60	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie bei der Frau: Offen chirurgisch	846
5-576.61	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie bei der Frau: Laparoskopisch	25
5-576.6x	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie bei der Frau: Sonstige	11
5-576.70	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie bei der Frau: Offen chirurgisch	637
5-576.71	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie bei der Frau: Laparoskopisch	18
5-576.7x	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie bei der Frau: Sonstige	7
5-576.80	Eviszeration des kleinen Beckens beim Mann: Offen chirurgisch	195
5-576.81	Eviszeration des kleinen Beckens beim Mann: Laparoskopisch	15
5-576.8x	Eviszeration des kleinen Beckens beim Mann: Sonstige	4
5-576.x0	Sonstige: Offen chirurgisch	52
5-576.x1	Sonstige: Laparoskopisch	20
5-576.xx	Sonstige: Sonstige	20
5-576.y	N.n.bez.	21

Quelle: Tiefgegliederte Operationen und Prozeduren vollstationärer Patienten 2015, herausgegeben vom Statistischen Bundesamt (29)

Schritt 3: Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie

Eine Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie erfolgt bei Patienten mit muskelinvasivem oder fortgeschrittenem Tumor bzw. bei Metastasierung in verschiedenen Settings:

- a) Neoadjuvant oder adjuvant: Gemäß deutscher S3-Leitlinie soll bei muskelinvasivem Harnblasenkarzinom \geq T2 das Therapiekonzept multidisziplinär festgelegt werden und alle Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom sollten über die Möglichkeiten einer neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie aufgeklärt werden (1).
- b) Patienten mit Metastasierung können ebenfalls bei geeignetem Allgemeinzustand und Komorbiditäten eine (cis-)platinhaltige Chemotherapie erhalten (1).

Es erhalten nicht alle Patienten eine platinhaltige Chemotherapie, da unter anderem die Tumoreinstufung postoperativ von der präoperativen Einstufung abweichen kann und Patienten Kontraindikationen aufweisen können (1, 16). Die deutschen Leitlinien quantifizieren nicht den Anteil der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten (1); auch in Übersichtsarbeiten wird dieser Anteil nicht quantifiziert (30, 31). Im Folgenden wird die Zahl von Patienten abgeleitet, die neoadjuvant oder adjuvant bzw. bei Metastasierung eine platinhaltige Therapie erhalten bzw. erhalten können.

3a) Neoadjuvante bzw. adjuvante platinhaltige Chemotherapie

Es wurde eine systematische Literatursuche zur Frage des Anteils von Patienten mit neoadjuvanter oder adjuvanter platinhaltiger Chemotherapie (bei Tumorstadium T2-T4) in Deutschland durchgeführt (32).

Deutschland:

Auf der Basis von 3 Studien (33-35) ergab sich:

- **neoadjuvante Therapie** bei 3,0 % der Patienten (33)
- **adjuvante Therapie** bei 17,6 % - 37,5 % der Patienten (33-35)
Hierbei besteht eine Stadienabhängigkeit: pT2: 6,3 %; pT3/T4: 32,0 % bis/bzw. 37,5 % (34, 35).

International:

14 eingeschlossen Studien (32) berichten internationale Daten. Der weit überwiegende Teil der Studien kommt aus den USA. Aus den Daten dieser Studien ergibt sich als Spanne für Patienten mit radikaler Zystektomie bei Urothelkarzinom der Harnblase:

- Aktuell rund 21 % neoadjuvante Therapie. Es besteht eine Zunahme im Zeitverlauf über die letzten Jahre. Ältere Arbeiten berichten rund 11 % neoadjuvante Therapie.
- 13,9 % - 32,3 % adjuvante Therapie. Hierbei besteht je nach Patientenkollektiv, Stadium und Quelle bzw. Zentrum diese relativ breite Spanne.

Eine detaillierte Darstellung der identifizierten internationalen Studien erfolgt in (32). Beim Vergleich dieser internationalen Daten mit den deutschen fällt auf, dass die neoadjuvante Therapie in Deutschland vergleichsweise selten eingesetzt zu werden scheint. Hingegen erfolgt eine adjuvante Therapie vergleichbar häufig bzw. eher etwas häufiger in Deutschland.

Informationssynthese:

Die Angabe zur Häufigkeit einer **neoadjuvanten Chemotherapie** in Deutschland mit 3,0 % (33) ergibt bei 6.966 Patienten **209 Patienten** mit neoadjuvanter Chemotherapie.

Für die Häufigkeit der Anwendung einer **adjuvanten Chemotherapie** hat die Literatursuche eine Stadienabhängigkeit für Deutschland gezeigt (32). Die deutschen Leitlinien weisen diesbezüglich explizit auf das hohe Rezidivrisiko eines \geq pT3 oder histologisch positiven Lymphknotenstatus (pN+) hin (S. 217 in (1)). Von den insgesamt 6.966 Patienten mit mindestens muskelinvasivem oder metastasiertem Urothelkarzinom sind insgesamt 2.609 Patienten in **T3 und T4** eingruppiert. Diese erhalten in 32,0 % bis 37,5 % eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie, also **835 bis 978 Patienten**. Vor dem Hintergrund der obengenannten internationalen Zahlen großer Patientenkollektive von demgegenüber nur 13,9 % bis 32,3 % adjuvanter Chemotherapie über alle T-Kategorien (32) erscheint eine Überschätzung der Patientenzahl möglich.

Für die Häufigkeit einer adjuvanten Chemotherapie bei T2 ergab sich für Deutschland nur eine Angabe aus einer Arbeit von 6,3 % (34). Um die bestehende Unsicherheit hier angemessen abzubilden, wird ein deutscher Durchschnittswert für eine adjuvante Chemotherapie über alle Stadien von 22,6 % (33) für angemessen gehalten. Diese Obergrenze überschätzt möglicherweise die Patientenzahl: in (34) erhielten insgesamt 17,6 % der Patienten eine adjuvante Chemotherapie über alle Stadien. Andererseits gilt es, die vermutlich auch in Deutschland im Zeitverlauf (32) häufigerer Gabe platinhaltiger Chemotherapie - gerade auch vor dem Hintergrund aktueller deutscher Leitlinien - angemessen abzubilden. Insgesamt wird daher mit 6,3 % bis 22,6 % adjuvanter Chemotherapie für die 4.361 Patienten mit **T2** (Zusatztable 3-F bzw. Schritt 2a) eine Spanne von **275 bis 986 Patienten** angegeben.

Für eine **platinhaltige adjuvante bzw. neoadjuvante Chemotherapie ergeben sich somit insgesamt** 209 (neoadjuvant) + 835 bis 978 (adjuvant bei T3 und T4) + 275 bis 986 (adjuvant bei T2) Patienten, also eine **Spanne von 1.319 bis 2.173 Patienten**, mit einem Mittelwert aus unterer und oberer Grenze von 1.746 Patienten.

3b) Therapie bei Metastasierung

Eine Metastasierung kann im Verlauf der Erkrankung erfolgen oder bei Erstdiagnose bereits bestehen. Diese beiden Patientengruppen werden im Folgenden quantifiziert.

3b1) Bestehende Metastasierung bei Diagnosestellung

Aus Schritt 2 leiten sich 1.233 Patienten mit Metastasierung ab, die eine palliative Chemotherapie erhalten können. Eine Obergrenze der überhaupt mit platinhaltiger Chemotherapie behandelbaren Patienten bilden die Kontraindikationen, so dass nicht jeder Patient für eine cisplatinhaltige Chemotherapie in Frage kommt (1, 6, 11): So kommen bei

lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren primär rund 30 % - 50 % der Patienten nicht für eine cisplatinhaltige Chemotherapie in Frage (1, 8). In verschiedenen Arbeiten werden die Ursachen hierfür untersucht, wobei neben den bis zu 50 % medizinischen Kontraindikationen für Cisplatin (36) auch zu berücksichtigen ist, dass ein Teil der Patienten eine platinhaltige Chemotherapie von sich aus ablehnt (37, 38).

Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie sollen Patienten mit Carboplatin behandelt werden, wenn sie nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, aber noch einen guten ECOG-Performance Status (0-1) haben (1). Allerdings hat Carboplatin in Deutschland keine Zulassung bei Harnblasenkarzinom (siehe auch Modul 2; (15)). Zudem ist Carboplatin weniger wirksam (39). Die Zulassung von Nivolumab verlangt andererseits explizit nur eine „platinhaltige“ Vortherapie (14). Eine in Deutschland nicht zulassungskonforme Vortherapie mit Carboplatin kann daher für die Patientenzahl berücksichtigt werden. Gegenüber einer komplett zulassungskonformen Therapie erfolgt damit eine Überschätzung.

Spezifisch für metastasiertes Harnblasenkarzinom ist neben den dargestellten 30 % - 50 % nicht cisplatingeeigneten Patienten zu berücksichtigen, dass metastasierte Patienten auch für Carboplatin aufgrund des Allgemeinzustandes (nach einer platinhaltigen Therapie ca. 17 % ≥ 2 ECOG (40)) ungeeignet sein können und auch aus weiteren Gründen teilweise weder Carbo- noch Cisplatin erhalten. So erhielten rund 20 % Gemcitabin alleine (41). Unter Berücksichtigung dieser 20 % erhalten 80 % der 1.233 Patienten mit Metastasierung eine platinhaltige Therapie, was **986 Patienten** entspricht. Tendenziell überschätzt diese Ableitung die Patientenzahl - jedenfalls gegenüber einer zulassungskonformen Therapie mit Cisplatin ($1.233 \times 50 \% = 617$; $1.233 \times 70 \% = 863$ Patienten).

3b2) Metastasierung im Verlauf (ohne vorherige Chemotherapie)

Von den in Schritt 2) ermittelten 6.966 Patienten erhalten wie in Schritt 3a) ermittelt 1.319 bis 2.173 Patienten eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie. Wie in Schritt 2a) ermittelt sind 1.233 Patienten bereits bei Diagnosestellung metastasiert. Entsprechend sind **3.560 bis 4.414 Patienten** nicht bei Diagnose metastasiert und erhalten keine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie. Diese Patienten haben ebenfalls ein Risiko für ein Rezidiv bzw. Metastasierung und haben primär keine Chemotherapie sondern ausschließlich eine chirurgische Therapie erhalten.

Legt man die Verteilung der Stadien wie in Schritt 2a) (4.361 Patienten mit T2 von 6.966 Patienten, i.e. 62,6 %) zugrunde, so sind von den 3.560 bis 4.414 Patienten insgesamt **2.229 bis 2.763 Patienten in T2**. Entsprechend sind **1.331 bis 1.651 in T3 und T4**.

Schritt 3: Summe aus neoadjuvanter, adjuvanter und Therapie bei Metastasierung:

Insgesamt ergibt sich aus platinhaltiger adjuvanter bzw. neoadjuvanter Therapie zuzüglich Chemotherapie bei Metastasierung eine Spanne von 2.305 bis 3.159 Patienten, mit einem Mittelwert aus unterer und oberer Grenze von 2.732 Patienten. Die 3.560 bis 4.414 Patienten aus Schritt b2) werden nicht primär behandelt sondern haben lediglich ein Risiko für eine Metastasierung im Verlauf und erhalten ggf. dann eine platinhaltige Chemotherapie. Sie werden entsprechend dann berücksichtigt (siehe Schritt 4b2).

Schritt 4: Patienten mit Therapieversagen bzw. Krankheitsprogression (Zweitlinientherapie)

Eine Therapie mit Nivolumab ist dann erforderlich, wenn „ein Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie“ besteht (14).

4a) Versagen neoadjuvanter bzw. adjuvanter platinhaltiger Therapie

Aus der deutschen S3-Leitlinie und den dort durchgeführten systematischen Literatursuchen ist für neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie bekannt (1):

- Nach einer neoadjuvanten Chemotherapie hatten bei lokalisiertem muskelinvasivem Harnblasenkarzinom auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche und Metaanalyse insgesamt 603 pro 1000 Patienten eine Progression bzw. Rezidiv, also 60,3 % (S. 213-216 in (1)).
- Nach adjuvanter Chemotherapie trat bei organüberschreitendem, muskelinvasivem Harnblasenkarzinom eine Progression auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche und Metaanalyse insgesamt bei 422 pro 1000 Patienten auf, also bei 42,2 % (95 %-KI: 31,8 % - 53,9 %) (S. 217-219 in (1)).

Angesichts dieser Evidenz ergibt sich mit den Patientenzahlen aus Schritt 3:

- Neoadjuvant: 209 Patienten x 60,3 % Progression = **126 Patienten**
- Adjuvant:
835 bis 978 (T3 und T4) Patienten x 42,2 % Progression = 352 bis 413 Patienten;
275 bis 986 (T2) Patienten x 42,2 % Progression = 116 bis 416 Patienten:
Zusammen (T2-T4) sind dies **468 bis 829 Patienten.**

4b) Therapie bei Metastasierung

4b1) Versagen platinhaltiger Therapie bei bestehender Metastasierung bei Diagnosestellung

Für Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom ist aus (1) bekannt: In der Studie (9), die der europäischen Leitlinie zur Risikoeinschätzung zugrunde liegt (siehe Abbildung 2), zeigten 64 Patienten von 203 Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, d.h. 31,5 %, keine Response oder eine Progression unter einer primären Chemotherapie. Dieser Patientenanteil stellt eine Untergrenze der Patientenzahl für eine weitere Therapie dar.

Im Rahmen der zu Schritt 3 durchgeführten systematischen Literatursuche (32) wurden beim Volltextscreening Artikel identifiziert, die aktuelle Zahlen zur Fortführung der Behandlung von Patienten nach einem Versagen einer platinhaltigen - palliativen - Chemotherapie erlauben: So erhielten nach Progression rund 80 % eine weitere Therapie (40). In einer anderen Studie führten rund 24,9 % eine erste Chemotherapie bei metastasiertem Harnblasenkarzinom nicht fort (41). Vor dem Hintergrund dieser Zahlen wird - angesichts des ungünstigen Gesamtüberlebens (siehe M1 in Abbildung 3) und unabhängig von einer Progression - von 75,1 % - 80 % der metastasierten Patienten ausgegangen, die für eine weitere Therapie in Frage kommen. Bei 986 Patienten mit Metastasierung aus Schritt 4 sind dies **740 bis 789 Patienten**.

4b2) Metastasierung im Verlauf (ohne vorherige Chemotherapie)

Die 3.560 bis 4.414 Patienten aus Schritt 3b2) haben ebenfalls ein Risiko für ein Rezidiv bzw. Metastasierung. Die deutsche S3 Leitlinie gibt für organbegrenzte Tumoren ein rezidivfreies 10-Jahres-Überleben von 77 % an, während ab Stadium pT3 das rezidivfreie Überleben nur 55 % beträgt (S. 145 in (1)). Weitere Studien wie die deutschsprachige Serie von Patienten ohne neoadjuvante Therapie (42) unterstützen diese Zahlen. Von den in Schritt 3b2) abgeleiteten 2.229 bis 2.763 Patienten in T2 erleiden damit 513 bis 635 Patienten ein Rezidiv. Von den 1.331 bis 1.651 Patienten in T3 und T4 erleiden 599 bis 743 Patienten ein Rezidiv. Zusammen erleiden somit 1.112 bis 1.378 Patienten ein Rezidiv ohne vorherige Chemotherapie, im Mittel 1.245.

Diese Patienten mit Rezidiv sind dann für die Zielpopulation von Nivolumab zu berücksichtigen, wenn sie eine platinhaltige Chemotherapie erhalten. Die Literatur, die in einem aktuellen systematischen Review aus dem Jahr 2016 zur Frage der Nachsorge nach Zystektomie (43) identifiziert wurde, wurde verwendet, um den Anteil der Patienten zu bestimmen, die eine Chemotherapie bei Rezidiv erhält. Eine kanadische Kohorte gibt hierfür 30 % an (44). Eine Patientenkohorte aus Ulm berichtet von 38,3 % bzw. 40,0 % Chemotherapie oder Radiotherapie bei Tumor-Rekurrenz bzw. Metastasierung (45). In einer amerikanischen Kohorte wurden 606 Patienten mit Rekurrenz betrachtet, von denen insgesamt 52,5 % behandelt wurden, hiervon 106 (17,5 %) mit cisplatinbasierter

Chemotherapie (46). Die weiteren Chemotherapien sind nicht detailliert dargestellt, so dass diesbezüglich keine Aussage möglich ist. In einer weiteren, überwiegend europäischen Kohorte mit 324 Patienten mit Tumorrezidiv erhielten lediglich 20% der Patienten eine Salvage Chemotherapie, weshalb keine detaillierte Analyse dieser erfolgte (47). Insgesamt wird von zwischen 30 % (44) und 40 % (45) Chemotherapie ausgegangen. Bei im Mittel 1.245 Patienten mit Rezidiv ohne vorherige Chemotherapie ergeben sich somit **374 bis 445 Patienten** durch Metastasierung im Verlauf, die dann eine platinhaltige Chemotherapie erhalten.

Schritt 4: Summe aus neoadjuvanter, adjuvanter und Therapie bei Metastasierung:

Insgesamt ergeben sich damit für eine weitere Therapie 126 Patienten (neoadjuvant) + 468 bis 829 Patienten (adjuvant) + 740 bis 789 Patienten (metastasiert bei Diagnosestellung) + 374 bis 445 Patienten (metastasiert im Verlauf), also **1.708 bis 2.189 Patienten, im Mittel 1.949 Patienten.**

Schritt 5: Zielpopulation

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Bild für die Zielpopulation:

Zusatztable 3-I: Zielpopulation von Nivolumab bei Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie

Schritt und Population	Spannweite unterer Wert	Basiswert	Spannweite oberer Wert
1) Basis alle neuerkrankten Patienten (≥ 20 Jahre) mit allen Formen des Harnblasenkarzinoms im Jahr 2017 in Deutschland.		15.973 (4.206 Frauen und 11.767 Männer) (Quelle: Zusatztable 3-E bzw. (5)).	
2A) Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (T2-T4: 42,3 % der Männer und 47,3 % der Frauen; Quelle: (25) M1: 17,7 %; Quelle: (10))		6.966 (1.989 Frauen und 4.977 Männer) davon: 1.233 Patienten mit Metastasierung 4.357 Patienten mit Stadium T2	
2B) Validierung anhand aller Patienten mit OPS-Ziffer 5-576 „Zystektomie“ als stationärer Krankenhausfall im Jahr 2015 in Deutschland als Obergrenze: 8.264; Quelle: (29)			
3) Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie Quelle: Anteile aus (32), bzw. aus Schritt 3 metastasierte Patienten (41) *	2.305 *	2.732 *	3.159 *
4) Patienten mit Therapieversagen bzw. Krankheitsprogression Quelle: (1), (32), Literatur in (43)	1.708	1.949	2.189
Spanne Zielpopulation	1.708	1.949	2.189
* weitere 3.560 bis 4.414 Patienten haben ein Risiko für Metastasierung im Verlauf (siehe Schritt 3b2). Diese sind bei Schritt 4 berücksichtigt.			

Vergleich der Vortherapien für die abgeleitete Zielpopulation mit der Studienpopulation Nivolumab

Der verwendete Ansatz zur Ableitung der Zielpopulation beruht auf den Vortherapien von Patienten im Sinne einer Berücksichtigung von chirurgisch (mittels radikaler Zystektomie) und mittels neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelter Patienten, sowie bei Diagnosestellung metastasierter Patienten, die eine palliative Chemotherapie erhalten. Da insgesamt mehrere Ableitungsschritte - für den Anteil von Patienten mit Chemotherapie (Schritt 3) und für den Anteil von Patienten mit Therapieversagen (Schritt 4) - notwendig sind, erfolgte eine Validierung des Ergebnisses im Vergleich zu der Studienpopulation von Nivolumab. Zur Validierung werden in der folgenden Tabelle die Vortherapien gegenübergestellt, um das Verhältnis der berücksichtigten Patientengruppen darzustellen:

Zusatztable 3-J: Vorherige Therapie Zielpopulation versus Studien Nivolumab

Kriterium	Ableitung der Zielpopulation	Studie CA209-275	Studie CA209-032
Vorher adjuvante Therapie	Mittel: 33,3 % (649/1.949) Spanne: 24,0 % (468/1.949) bis 42,5 % (829/1.949)	30,7 % (83/270)	42,3 % (33/78)
Vorher neoadjuvante Therapie	6,5 % (126/1.949)	22,2 % (60/270)	17,9 % (14/78)
Quellen: Eigene Darstellung; basierend auf Ergebnissen aus Schritt 4 der Ableitung der Zielpopulation und den Studienberichten der Studien CA209-275 bzw. CA209-032			

Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung für die Patientengruppe mit vorheriger adjuvanter Therapie. Es zeigen sich weiterhin gewisse Unterschiede im Anteil mittels neoadjuvanter Therapie vorbehandelter Patienten: Dieser liegt in der für Deutschland abgeleiteten Zielpopulation niedriger als in den internationalen Studien mit Nivolumab. Dies ist angesichts der Datenlage zur Verwendung der neoadjuvanter Therapie (siehe Schritt 3 und (32)) sehr plausibel.

Insgesamt liefert die gute Übereinstimmung der vorherigen Therapien in Zusatztable 3-J keinen Hinweis auf eine Verzerrung bei der Herleitung der Zielpopulation.

Schritt 6: Ableitung der Patientenzahl für die Behandlungssituationen (Teilpopulationen)

Zur Beantwortung der Frage, wie sich die ermittelte Patientenpopulation auf die vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Sinne von 2 Behandlungssituationen aufteilt, wurden aus Einzelstudien geeignete Zahlen identifiziert, da aus anderen Quellen keine entsprechenden Zahlen verfügbar waren:

a) Beobachtete Verteilung in Studien mit Vinflunin

Die der Zulassung von Vinflunin zugrunde liegende Phase-III-Studie als RCT hat Patienten mit der vom G-BA benannten zVT eingeschlossen. Die Zeitverteilung des behandlungsfreien Intervalls nach vorangegangener, platinhaltiger Chemotherapie stellt sich wie folgt dar:

Zusatztable 3-K: Zielpopulation für behandlungsfreies Intervall in Monaten nach Beendigung der vorangegangenen Chemotherapie in Vinflunin RCT

	Vinfluninarm (N=245)	Best supportive Care Arm (N=111)	Gesamtgruppe (errechnet; N=356)
Mittelwert (SD)	6,0 (8,0)	5,2 (5,2)	NA
Median (Min, Max)	3,6 (0,9; 60,5)	3,4 (0,5; 34,6)	NA
< 3 Monate	108 (44,1 %)	43 (38,7 %)	151 (42,4 %)
3 - ≤ 6 Monate	64 (26,1 %)	36 (32,4 %)	100 (28,1 %)
6 - ≤ 12 Monate	44 (18,0 %)	22 (19,8 %)	66 (18,5 %)
> 12 Monate	29 (11,8 %)	10 (9,0 %)	39 (11,0 %)
Errechneter Patientenanteil ≤ 6 Monate	172 (70,2 %)	79 (71,2 %)	251 (70,5 %)

Quelle: (48) außer als „errechnet“ bezeichnete Spalte bzw. Zeile mit eigener Darstellung; NA: nicht anwendbar

Damit ist bei 70,5 % der Patienten (Spannweite 70,2 % - 71,2 %) von einer notwendigen weiteren Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten auszugehen.

Bei einer Phase-II-Studie mit Vinflunin (49) wurden 78 % der Patienten angegeben, die eine Progression innerhalb von 6 Monaten nach vorangegangener Chemotherapie aufwiesen und 54 % innerhalb von 3 Monaten (Modul 4, Tabelle 4-35). Lediglich 2,0 % (3/151) Patienten hatten eine Progression > 12 Monate (49). Damit ergeben sich aus dieser Studie 78 % der Patienten mit Frührezidiv und 2 % bis 22 % für ein Spätrezidiv. Für eine weitere Studie für die Zielpopulation (Bellmunt 2017, siehe Modul 4, Tabelle 4-35) sind keine Daten zum behandlungsfreien Intervall verfügbar.

Synthese Vinflunin Studien:

Betrachtet man die verfügbaren Daten aller klinischen Studien mit Vinflunin, der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.2.1), so ist von zwischen 70,2 % und 78,0 % der Patienten mit Progression innerhalb von 6 Monaten nach vorangegangener Chemotherapie auszugehen.

b) Beobachtete Verteilung in RCT mit Pembrolizumab

In einer aktuellen Studie mit Pembrolizumab wurde berichtet, dass bei 207 von 542 Patienten, d.h. 38 % der Patienten < 3 Monate und bei 333 von 542, d.h. 61 % \geq 3 Monate zur letzten Chemotherapie vergangen waren (50). Diese aktuellen Daten sind konsistent mit den aus den Studien für Vinflunin abgeleiteten Zahlen und führen zu keiner Änderung aus Ansatz a). Daten zur Grenze 6 und 12 Monate nach vorangegangener platinhaltiger Chemotherapie werden in der Publikation nicht berichtet.

Synthese der Ansätze zur Patientenzahl in den Behandlungssituationen

Aus den dargestellten Ansätzen ergeben sich als Spannweite:

- Für Patienten mit einem Frührezidiv (\leq 6 Monate):

Spannweite 70,2 %-78,0 % der Patienten

- Patienten mit einem Spätrezidiv ($>$ 6 - 12 Monate):

Eine Grenze ergibt sich einerseits komplementär aus der 6-Monats-Grenze, andererseits aus der 12-Monats-Grenze. Für die 6-Monats-Grenze ergibt sich komplementär zum Frührezidiv eine Spannweite von 22,0 %-29,8 %.

Für die 12 Monatsgrenze ergibt sich eine Spannweite von 2,0 %-11,8 %.

Als Gesamtspannweite für Patienten mit einem Spätrezidiv $>$ 6 - 12 Monaten ergibt sich somit 2,0 %-29,8 %.

Allerdings ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass für eine erneute Cisplatintherapie - wie vom G-BA festgestellt - „Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie“ relevant sind (15). Die deutsche S3-Leitlinie stellt zur Frage bzgl. des Einsatzes von Cisplatin fest: „Patienten mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter sollten nicht mit cisplatinbasierter Chemotherapie behandelt werden:

- WHO oder ECOG Performance Status (PS) von ≥ 2 oder Karnofsky PS $\leq 60-70$ %
- Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 40 ml/min (Bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40-60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden, siehe Empfehlung 9.18)
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höherer Hörverlust in der Audiometrie
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher periphere Neuropathie
- NYHA Klasse III Herzinsuffizienz (1)

Viele dieser Kontraindikationen, die auch gemäß Fachinformation bestehen (16), lagen bei Patienten der Zielpopulation eventuell bei einer ersten cisplatinhaltigen Chemotherapie nicht vor, können sich aber im Verlauf entwickelt haben. Das betrifft insbesondere den häufigen Grund einer zu niedrigen glomerulären Filtrationsrate (39). Es ist davon auszugehen, dass rund 30 %-50 % (1, 8, 40) der Patienten mit Spätrezidiv nach vorangegangener platinhaltiger Therapie nicht für eine weitere cisplatinhaltige Chemotherapie in Frage kommen. Entsprechend kommen nur 50 % - 70 % der Patienten mit Spätrezidiv für eine erneute cisplatinhaltige Therapie in Frage.

Zusammenfassung:

Insgesamt wird unter Berücksichtigung der bestehenden Unsicherheiten der Ansätze eine Spannweite von 70,2 % und 78,0 % für Patienten mit einem Frührezidiv abgeleitet. Für diese Patienten kommt ausschließlich die zVT Vinflunin in Frage (15).

Für die Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 - 12 Monate) ergeben sich 2,0 % - 29,8 %.

Aufgrund der Kontraindikationen von Cisplatin kommt hiervon nur ein Teil (50 % - 70 %) für eine erneute cisplatinhaltige Chemotherapie in Frage.

Ableitung der GKV-Patienten für die Zielpopulation

Für die Ableitung der GKV-Population wurde der entsprechende Anteil an der deutschen Gesamtpopulation (82,1757 Millionen Einwohner am 31.12.2015; (51)) anhand der Zahl der GKV-Versicherten basierend auf der vorgegebenen Quelle (70,290 Millionen GKV-Versicherte im Jahr 2015;(52)) berechnet. Es ergibt sich ein Anteil von 85,5 % GKV-Versicherten in Deutschland. Dieser Anteil wurde jeweils verwendet, um die Patientenzahlen für die GKV-Population zu errechnen.

Für die Zielpopulation insgesamt von im Mittel 1.949, Spanne 1.708 bis 2.189 Patienten in Deutschland ergeben sich damit für die GKV **1.666 Patienten mit einer Spanne von 1.460 bis 1.872 Patienten.**

Davon sind 70,2 % - 78,0 % mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate), d.h. ausgehend vom Mittelwert 1.666 Patienten rechnerisch 1.170 bis 1.299 Patienten, im Mittel 1.235 Patienten.

Für ein Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate) ergeben sich bei 2,0 % bis 29,8 % für die GKV 33 bis 496 Patienten, im Mittel 265 Patienten. Hiervon kommen jedoch nur 50 % - 70 % für eine cisplatinhaltige Chemotherapie in Frage, also ausgehend vom Mittelwert rechnerisch 133 bis 186 Patienten.

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	Als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	Erheblich	Gesamtpopulation: 1.460 – 1.872 Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Davon Frührezidiv (≤ 6 Monate): 1.170 – 1.299 Patienten • Davon: Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate): 33 – 496 Patienten <i>davon für erneute cisplatinhaltige Chemotherapie in Frage kommend: 133 - 186 Patienten</i>

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 den Abschnitten 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 4 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 internationale Leitlinien - sowie auf 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 einem Urothelkarzinom 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. Auf Anfrage erfolgte eine zusätzliche quantitative Analyse durch das RKI auf der Basis der bestehenden Krebsregisterdaten (Zusatztable 3-F), um die Quantifizierung nach T-Kriterium zu präzisieren (25). Basierend auf der Übersicht der deutschen Krebsregister (<http://www.gekid.de/>) wurden die einzelnen Krebsregister durchsucht, und hieraus der Anteil von Patienten mit Metastasierung bei Diagnosestellung abgeleitet, darüber hinaus wurde jedoch keine zusätzliche Information identifiziert.

Ergänzend wurde auf spezifische Informationen der Leitlinien (www.leitlinien.de; www.leitlinienprogramm-onkologie.de) und AWMF (www.awmf.de), DGHO (www.dgho.de; www.onkopedia.de) sowie der deutschen Krebsgesellschaft (www.krebsgesellschaft.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 18.04.2017.

Für die Frage der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) erfolgten ergänzend zu den genannten Informationsquellen in der Datenbank Medline und Embase eine systematische Suche zur Epidemiologie von platinhaltiger Chemotherapie in Deutschland (32). Ergänzend erfolgten Suchen in www.google.de. Die jeweils letzte Suche erfolgte am 03.05.2017.

Für die Frage, wieviele Patienten ohne vorherige Chemotherapie dann bei auftretendem Rezidiv bzw. Metastasierung eine platinhaltige Chemotherapie erhalten, wurde die identifizierte Literatur aus einem aktuellen systematischen Review aus dem Jahr 2016 zur Frage der Nachsorge nach Zystektomie (43) verwendet. Ergänzend erfolgte am 16.06.2017 eine unstrukturierte Suche in der Datenbank Medline (www.PubMed.gov) und Google, die eine weitere Quelle identifizierte (47), die jedoch aufgrund fehlender Daten nicht für die Ergebnisableitung verwendet werden konnte.

Die Zielpopulation in der GKV wurde basierend auf der Bevölkerungszahl (www.destatis.de) und aktuell verfügbaren Anzahl von in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen (www.bmg-bund.de) ermittelt.

Zur Fragestellung nach dem Patientenanteil, der ein Früh- bzw. Spätrezidiv entwickelt bzw. für eine Therapie mit Vinflunin bzw. Cisplatin in Frage kommt, wurde auf die Daten des RKI

sowie -sofern dort keine Daten verfügbar- auf die relevanten Studiendaten (Vinflunin Studien, Pembrolizimab Studie) zurückgegriffen. Des Weiteren wurden Informationen aus der deutschen S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom durchsucht, die jedoch keine Information diesbezüglich identifiziert. Auch nicht-systematische Suchen in den Datenbanken Medline und Embase ergaben keine höherwertige Evidenz als die dargestellten Studiendaten (Einzel-RCT) für Deutschland zur Frage Früh- vs. Spätrezidiv.

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. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, November 2016, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL [online]. 2016. [Aufgerufen am 28.04.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>.
2. Roupret M, Babjuk M, Comperat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. Eur Urol. 2015 Nov;68(5):868-79.
3. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. BJU Int. 2010 Feb;105(3):300-8.
4. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. ed. Chicago, IL.: AJCC; 2017. p. 758.
5. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 Berlin[online]. 2016. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassender Bericht des Unterausschusses “Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V der Hyperthermie [online]. 2005. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-236/2005-06-15-BUB-Hyperthermie.pdf>.

7. Cancer Research UK. Bladder cancer, types, stages and grades [online]. 2017. [Aufgerufen am 28.04.2017]. URL: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bladder-cancer/types-stages-grades/stages>.
8. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii40-8.
9. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol. 1999 Oct;17(10):3173-81.
10. Tumorregister München. ICD-10 C67: Blasenkarzinom Survival [online]. 2016. [Aufgerufen am 16.01.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC67_G-ICD-10-C67-Blasenkarzinom-Survival.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-155 Nivolumab zur adjuvanten Therapie des Urothelkarzinoms nach vollständiger Resektion. 2016.
12. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, James N, et al. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [online]. 2015. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/07-Muscle-Invasive-BC_LR.pdf.
13. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, Schutz FA, Salhi Y, Winquist E, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. J Clin Oncol. 2010 Apr 10;28(11):1850-5.
14. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 6.2017. [Aufgerufen am 26.06.2017]. URL: www.fachinfo.de.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-074 Nivolumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2016.
16. Teva. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg/ml [online]. 5.2016. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
17. Yafi FA, North S, Kassouf W. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. Curr Oncol. 2011 Jan;18(1):e25-34.
18. Oing C, Rink M, Oechsle K, Seidel C, von Amsberg G, Bokemeyer C. Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and Beyond-A Comprehensive Review of the Current Literature. J Urol. 2016 Feb;195(2):254-63.
19. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care

alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4454-61.

20. Pierre Fabre Pharma. Fachinformation Javlor® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 6.2014. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.

21. 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 12.05.2017]. URL: www.g-ba.de.

22. 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 12.05.2017]. URL: www.g-ba.de.

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 (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom) [online]. 2016. [Aufgerufen am 12.05.2017]. 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 (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie) [online]. 2016. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.g-ba.de.

25. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Sonderauswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten. 2017.

26. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage Berlin[online]. 2017. [Aufgerufen am 16.01.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

27. Martini T, Aziz A, Roghmann F, Rink M, Chun FK, Fisch M, et al. Prediction of Locally Advanced Urothelial Carcinoma of the Bladder Using Clinical Parameters before Radical Cystectomy--A Prospective Multicenter Study. *Urol Int.* 2016;96(1):57-64.

28. Aziz A, May M, Burger M, Palisaar RJ, Trinh QD, Fritsche HM, et al. Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. *Eur Urol.* 2014 Jul;66(1):156-63.

29. Destatis. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten der Krankenhäuser (4-Steller) [online]. 2017. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL:

<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren.html>.

30. Niegisch G, Lorch A, Albers P. [Chemotherapy for urothelial cancer of the bladder--update 2012]. Aktuelle Urol. 2012 Dec;43(6):412-9.
31. Hupe MC, Kramer MW, Kuczyk MA, Merseburger AS. [Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer?]. Aktuelle Urol. 2015 May;46(3):242-7.
32. IFGPH LTD. Systematische Literatursuche zum Anteil von Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie bei Urothelkarzinom. 2017.
33. Roghmann F, Trinh QD, Braun K, von Bodman C, Brock M, Noldus J, et al. Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy. Int J Urol. 2014 Feb;21(2):143-9.
34. Soave A, Dahlem R, Hansen J, Weisbach L, Minner S, Engel O, et al. Gender-specific outcomes of bladder cancer patients: a stage-specific analysis in a contemporary, homogenous radical cystectomy cohort. Eur J Surg Oncol. 2015 Mar;41(3):368-77.
35. Vetterlein MW, Seisen T, May M, Nuhn P, Gierth M, Mayr R, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy After Radical Cystectomy for Locally Advanced and/or Pelvic Lymph Node-Positive Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Propensity Score-Weighted Competing Risks Analysis. European Urology Focus. 2016.
36. Thompson RH, Boorjian SA, Kim SP, Chevillie JC, Thapa P, Tarrel R, et al. Eligibility for neoadjuvant/adjuvant cisplatin-based chemotherapy among radical cystectomy patients. BJU International. 2014;113(5 B):E17-E21.
37. Eldefrawy A, Soloway MS, Katkooori D, Singal R, Pan D, Manoharan M. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: The likelihood of initiation and completion. Indian Journal of Urology. 2012 October-December;28(4):424-6.
38. Rehman S, Crane A, Din R, Raza SJ, Shi Y, Wilding G, et al. Understanding avoidance, refusal, and abandonment of chemotherapy before and after cystectomy for bladder cancer. Urology. 2013 December;82(6):1370-5.
39. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30(2):191-9.
40. Houede N, Locker G, Lucas C, Parra HS, Basso U, Spaeth D, et al. Epicure: a European epidemiological study of patients with an advanced or metastatic Urothelial Carcinoma (UC) having progressed to a platinum-based chemotherapy. BMC Cancer. 2016 Sep 23;16(1):752.
41. Laurent M, Brureau L, Demery ME, Flechon A, Thuaut AL, Carvahlo-Verlinde M, et al. Early chemotherapy discontinuation and mortality in older patients with metastatic bladder

cancer: The AGEVIM multicenter cohort study. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2017 01 Jan;35(1):34.e9-.e16.

42. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 15;21(4):690-6.

43. Stewart-Merrill SB, Alahdab F, Benkhadra K, Wang Z, Sorita A, Boorjian SA, et al. Oncologic surveillance in bladder cancer following radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2016 May;34(5):236 e13-21.

44. Yafi FA, Aprikian AG, Fradet Y, Chin JL, Izawa J, Rendon R, et al. Surveillance guidelines based on recurrence patterns after radical cystectomy for bladder cancer: the Canadian Bladder Cancer Network experience. *BJU Int*. 2012 Nov;110(9):1317-23.

45. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC, Jr., Gust K, Hautmann RE. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1587-93; discussion 93.

46. Boorjian SA, Tollefson MK, Chevillie JC, Costello BA, Thapa P, Frank I. Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. *J Urol*. 2011 Nov;186(5):1796-802.

47. Moschini M, Karnes RJ, Sharma V, Gandaglia G, Fossati N, Dell'Oglio P, et al. Patterns and prognostic significance of clinical recurrences after radical cystectomy for bladder cancer: A 20-year single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2016 May;42(5):735-43.

48. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report for Javlor; Procedure No. EMEA/H/C/000983, Doc. Ref: EMEA/CHMP/370293/2009 [online]. 2009. [Aufgerufen am 18.05.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000983/WC500039919.pdf.

49. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, Pili R, Petrylak D, Sternberg CN, et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18):4110-7.Epub 2009/06/19.

50. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Feb 17.

51. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2017. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=5FA15CC101A48A4B41F9A06BCD7AE3CB.cae2.

52. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2017. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2017.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	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	Zyklen: alle 2 Wochen 1-mal 3 mg/kg KG parenteral	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vinflunin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (Früh- und Spätrezidiv)	Zyklen: alle 3 Wochen 1-mal 320 mg/m ² Körperoberfläche parenteral	17	1
Cisplatinhaltige Chemotherapie: Cisplatin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (Spätrezidiv bei geeigneten Patienten)	Zyklen: alle 4 Wochen 1-mal 70 mg/m ² Körperoberfläche parenteral an Tag 2	12	1
Cisplatinhaltige Chemotherapie: Gemcitabin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (Spätrezidiv bei geeigneten Patienten)	Zyklen: alle 4 Wochen 1000 mg/m ² Körperoberfläche parenteral an Tag 1, 8,15	12	3
<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				

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 $1,89 \text{ m}^2$ gemäß Mikrozensus 2013 angenommen, analog als Körpergewicht $76,3 \text{ kg}$ (1).

Grundsätzlich zugelassene Therapieoptionen bei Urothelkarzinom sind neben den als zVT benannten Optionen Vinflunin und Cisplatin (2) auch Doxorubicin-hydrochlorid, Gemcitabin-hydrochlorid und Methotrexat (siehe Modul 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.

Vinflunin

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Vinflunin entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Javlor® (4). Die für Erwachsene empfohlene Dosis von Vinflunin beträgt $320 \text{ mg Vinflunin/m}^2$ Körperoberfläche als 20-minütige intravenöse Infusion alle 3 Wochen. Für die Berechnung ergibt sich daraus ein Behandlungstag pro Zyklus. Basierend auf einem 3-wöchigen Behandlungszyklus ergeben sich maximal 17 Behandlungstage im Jahr. Es findet sich in der Fachinformation kein Abbruchkriterium (4) der Behandlung, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder solange die Behandlung vom Patienten toleriert wird. Eine Dosisescalation oder -reduktion wird nur aufgrund von Toxizitäten empfohlen.

Cisplatinhaltige Chemotherapie

In Kombination mit Gemcitabin wird Cisplatin als intravenöse Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 70 mg/m² KOF an Tag 2 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 4 Wochen. Für die Berechnung ergibt sich daraus ein Behandlungstag pro Zyklus. Basierend auf einem 4-wöchigen Behandlungszyklus ergeben sich maximal 12 Behandlungstage im Jahr.

Die empfohlene Dosis von Gemcitabin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert (5-14). Die Dosis sollte an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus in Kombination mit Cisplatin gegeben werden. Für die Berechnung ergeben sich daraus 3 Behandlungstage pro Zyklus. Basierend auf einem 4-wöchigen Behandlungszyklus ergeben sich maximal 36 Behandlungstage im Jahr.

Gemäß Fachinformation von Cisplatin (15-18) und Gemcitabin (5-14) besteht keine Beschränkung auf eine bestimmte Zyklenzahl. Es findet sich auch keine entsprechende Beschränkung in der deutschen S3-Leitlinie (19) und den entsprechenden Primärstudien (20, 21).

Hinweis:

Für das cisplatinhaltige sog. MVAC-Schema mit Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin hat Vinblastin als eine Komponente keine entsprechende Zulassung, weshalb hier keine weitere Darstellung der MVAC-Substanzen erfolgt.

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	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	Zyklen: alle 2 Wochen 1-mal 3 mg/kg KG parenteral	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Vinflunin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie(Früh- und Spätrezidiv)	Zyklen: alle 3 Wochen 1-mal 320 mg/m ² Körperoberfläche parenteral	17
Cisplatinhaltige Chemotherapie: Cisplatin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie(Spätrezidiv bei geeigneten Patienten)	Zyklen: alle 4 Wochen 1-mal 70 mg/m ² Körperoberfläche parenteral an Tag am Tag 1 nach Gemcitabin oder an Tag 2	12
Cisplatinhaltige Chemotherapie: Gemcitabin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (Spätrezidiv bei geeigneten Patienten)	Zyklen: alle 4 Wochen 1000 mg/m ² Körperoberfläche parenteral an Tag 1, 8, 15	36
<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			

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	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	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				
Vinflunin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (Früh- und	17	650 mg (2x Vinflunin 250 mg Durchstechflasche plus 3 x Vinflunin 50 mg Durchstechflasche)	402,8 DDD (34 Durchstechflaschen à 250 mg + 51 Durchstechflaschen à 50 mg; DDD=27,43 mg P)

	Spätrezidiv)			
Cisplatinhaltige Chemotherapie: Cisplatin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie(Spätrezidiv bei geeigneten Patienten)	12	150 mg (1x Cisplatin 100 mg Durchstechflasche (200 ml) plus 1 x Cisplatin 50 mg Durchstechflasche (100 ml))	266,7 DDD (12 Durchstechflaschen à 100 mg + 12 Durchstechflaschen à 50 mg; DDD=6,75 mg P)
Cisplatinhaltige Chemotherapie: Gemcitabin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie(Spätrezidiv bei geeigneten Patienten)	36	2.000 mg (1x Gemcitabin 2000 mg Durchstechflaschen)	360 DDD (36 Durchstechflaschen à 2000 mg; DDD=0,2 g P)

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 Arzneimittelmarkt entnommen (22). Dort werden für Nivolumab 15 mg P angegeben. Von der WHO werden für die antineoplastische Substanz Nivolumab keine DDDs angegeben. (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC17&showdescription=yes; [Link überprüft 28.04.2017](#))

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:

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

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde eventuell entstehender Verwurf rechnerisch mit einbezogen.

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 von Vinflunin

Vinflunin wird entsprechend der Angaben der Fachinformation von Jaylor® alle 3 Wochen in der Dosis von 320 mg Vinflunin/m² Körperoberfläche infundiert (4). Bei Bezug auf die durchschnittliche Körperoberfläche Erwachsener in Deutschland (1) errechnet sich eine Dosis von je 604,8 mg Vinflunin, für die je Behandlungstag zwei Durchstechflaschen à 250 mg und drei Durchstechflaschen à 50 mg einzusetzen sind. Die Packungen enthalten jeweils eine Durchstechflasche.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin bzw. Gemcitabin

Cisplatin wird entsprechend der Angaben der Fachinformation alle 4 Wochen in der Dosis von 70 mg/m² Körperoberfläche an Tag 2 eines Therapiezyklus infundiert (15-18). Bei Bezug auf die durchschnittliche Körperoberfläche Erwachsener in Deutschland (1) errechnet sich eine Dosis von je 132,3 mg Cisplatin, für die je Behandlungstag eine 200 ml Durchstechflasche à 100 mg und eine 100 ml Durchstechflasche à 50 mg einzusetzen sind. Die Packungen enthalten jeweils eine bzw. 10 Durchstechflaschen.

Gemcitabin wird entsprechend der Angaben der Fachinformation an 3 Tagen eines Therapiezyklus mit 1.000 mg/m² Körperoberfläche intravenös infundiert (5-14). Bei Bezug auf die durchschnittliche Körperoberfläche Erwachsener in Deutschland (1) errechnet sich eine Dosis von je 1.890 mg Gemcitabin, für die je Behandlungstag eine Durchstechflasche à 2.000 mg einzusetzen ist. Die Packungen enthalten jeweils 1 Durchstechflasche.

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	534,88 € Opdivo [4 ml= 40 mg] 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche (PZN 11024601) 1.320,73 € Opdivo [10 ml= 100 mg] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche (PZN 11024618)	504,10 € [1,77; 29,01] 1.246,44 € [1,77; 72,52]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Vinflunin AL01CA05	1.583,32 € Javlor® [10 ml= 250 mg] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche (PZN 05376419) 325,80 € Javlor® [2 ml= 50 mg] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche (PZN 05376371)	1.494,40 € [1,77; 87,15] 306,60 € [1,77; 17,43]
Cisplatinhaltige Chemotherapie: Cisplatin AL01XA01	76,26 € Cisplatin 100 mg Accord 100 mg/100 ml Infusionslösungskonzentrat (PZN00370955) 379,53 € Cisplatin 10 x 50 mg Ribosepharm Infusionslösungskonzentrat (PZN04608023)	71,39 € [1,77; 3,10] 360,27 € [1,77; 17,49]
Cisplatinhaltige Chemotherapie: Gemcitabin AL01BC05	74,21 € Gemcitabin Venus 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel (PZN09300608)	69,44 € [1,77; 3,00]
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 festbetragsregulierten 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 Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (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 6 %. Für Cisplatin und Gemcitabin stimmt die Berechnung damit mit aktueller und im Beschluss des G-BA 2016 angewandter Berechnungsmethodik überein (23).

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 504,10 € für eine Packung Nivolumab (OPDIVO) 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche) und 1.246,44 € für eine Packung Nivolumab (OPDIVO) 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche).

Angaben zu den Kosten von Vinflunin

Die Berechnung der Kosten von Vinflunin wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination von Vinflunin 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 1.494,40 € für 10ml= 250 mg (1 Durchstechflasche) und von 306,60 € für 2ml= 50 mg (1 Durchstechflasche) Vinflunin.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin bzw. Gemcitabin

Die Berechnung der Kosten wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination mit dem vom pharmazeutischen Unternehmer aktuell für die Lauer-Taxe vorgesehenen Apothekenabgabepreis vorgenommen. Es wurden jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße und der wirtschaftlichste Anbieter angegeben.

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

Zusatztable 3-L: 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					
parenteral verabreichte Chemotherapeutika: Vinflunin, Cisplatin, Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1	Je nach Substanz 12, 17 bzw. 36	972,00 bis 2.916,00

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. (24)).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an (25):

„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 unterschrieben 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.“ (25)

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. Für Cisplatin und Gemcitabin stimmt die Berechnung damit mit aktueller und im Beschluss des G-BA 2016 angewandter Berechnungsmethodik überein (23).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). 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	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vinflunin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (Früh- und Spätrezidiv)	entfällt	entfällt	entfällt
Cisplatinhaltige Chemotherapie: Cisplatin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (Spätrezidiv bei geeigneten Patienten)	entfällt	entfällt	entfällt
Cisplatinhaltige Chemotherapie: Gemcitabin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (Spätrezidiv bei geeigneten Patienten)	entfällt	entfällt	entfällt
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 Nivolumab in anderen Anwendungsgebieten (24) durch den G-BA. Entsprechend wurden auch die gemäß Fachinformation (4) bei Vinflunin notwendigen Blutuntersuchungen (Blutbild) nicht berücksichtigt.

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	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	79.767,48 € (64.814,88 € + 13.106,60 € + 1.846,00 €) ⁽¹⁾	116.460.521 € bis 149.324.723 €
			(Gesamt- population: 1.460 bis 1.872 Patienten)
			93.327.952 € bis 103.617.957 €
			(Population mit Frührezidiv: 1.170 bis 1.299 Patienten)
			2.632.327 € bis 39.564.670 €
			(Population mit Spätrezidiv: 33 bis 496 Patienten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Vinflunin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie(Früh- und Spätrezidiv)	67.823,20 € (50.809,60 € + 15.636,60 € + 1.377,00 €) ⁽¹⁾	99.021.872 € bis 126.965.030 € (Gesamt-population: 1.460 bis 1.872 Patienten) 79.353.144 € bis 88.102.337 € (Population mit Frührezidiv: 1.170 bis 1.299 Patienten) 2.238.166 € bis 33.640.307 € (Population mit Spätrezidiv: 33 bis 496 Patienten)
Cisplatinhaltige Chemotherapie: Cisplatin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie(Spätrezidiv bei geeigneten Patienten)	2.261,00 € (432,32 € + 856,68 € + 972,00 €) ⁽¹⁾	300.713 € bis 420.546 € (Population mit Spätrezidiv, für Cisplatin in Frage kommend: 133 bis 186 Patienten)
Cisplatinhaltige Chemotherapie: Gemcitabin	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie(Spätrezidiv bei geeigneten Patienten)	5.415,84 € (2.499,84 € + 2.916,00 €) ⁽¹⁾	720.307 € bis 1.007.346 € (Population mit Spätrezidiv, für Cisplatin in Frage kommend: 133 bis 186 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.

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 kaum neue Therapieoptionen für eine Behandlung nach platinhaltiger Ersttherapie beim Urothelkarzinom der Harnblase entwickelt; mit Vinflunin kam zuletzt eine medikamentöse Therapieoption (Vinca-Alkaloid) auf den Markt, die in Leitlinien empfohlen wird. Nivolumab hat nun eine Zulassung im Bereich des Urothelkarzinoms, so dass es bei lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie eingesetzt werden kann (3).

Es besteht aktuell ein deutlicher, ungedeckter therapeutischer Bedarf bei lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie, da hier nur sehr beschränkt wirksame und sichere zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 3.2.2). 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

weil bereits die Größe der (maximalen) Zielpopulation eine nicht unerhebliche Spanne aufweist. Hinzu kommt, dass Nivolumab gemäß Zulassung nach platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt wird, so dass die Verwendung von Nivolumab von der vorangegangenen Verwendung einer platinhaltigen Chemotherapie abhängig ist. Dies reduziert den Versorgungsanteil weiter und erhöht die Unsicherheit von Vorhersagen zum tatsächlichen Einsatz von Nivolumab.

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 Harnblasenkarzinom bestehen.
- Entscheidung für Best-Supportive-Care, zum Beispiel aufgrund des Allgemeinzustandes
- Kontraindikationen: In der Fachinformation von Nivolumab ist lediglich die Kontraindikation „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 Urothelkarzinom sind aus den Zulassungsstudien verfügbar. Eine Übersicht der Abbruchraten ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Zusatztable 3-M: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab bei Urothelkarzinom

Studie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Therapieabbruch von Nivolumab wegen UE	Therapieabbruch von Nivolumab wegen aller Gründe
CA209-275	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	23,0 % (62/270) ⁽¹⁾	75,6 % (204/270) ⁽⁴⁾
CA209-032	lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	9,0 % (7/78) ⁽²⁾	76,9 % (60/78) ⁽⁴⁾
UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se) ⁽¹⁾ Quelle: Modul 4H; Datenschnitt September 2016 ⁽²⁾ Quelle: Modul 4H ; Datenschnitt November 2016 ⁽³⁾ Quelle: CSR; Datenschnitt Mai 2016 ⁽⁴⁾ Quelle: CSR; Datenschnitt März 2016			

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom G-BA definierte zVT ist für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate) Vinflunin und für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate) Vinflunin oder eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie (für Patienten, die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen) (2). Während grundsätzlich Vinflunin für alle Patienten zur Verfügung steht, ist die Formulierung in der deutschen S3-Leitlinie mit „sollte“ schwach formuliert (19), so dass nicht von einem durchgängigen Einsatz ausgegangen werden muss. Für Cisplatin hingegen sind die bestehenden Kontraindikationen zu berücksichtigen, so dass eine entsprechende Therapie bei 30%-50% der Patienten nicht in Frage kommt (19, 26). Beide Therapien sind mit unklarer Prognoseverbesserung und mit Toxizität verbunden (siehe Modul 4).

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 Urothelkarzinom in fortgeschrittenen Stadien 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 bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD: C64-C68) über die letzten Jahre, die stabil ist:

Zusatztable 3-N: Krankenhausfälle in Deutschland mit bösartigen Neubildungen der Harnorgane im Zeitverlauf (Patienten mit Wohnort in Deutschland)

Jahre	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Absolute Fallzahl für Deutschland für Diagnose C64-C68 Bösartige Neubildungen der Harnorgane											
insgesamt	123.971	124.780	127.297	130.335	129.470	129.191	129.955	130.258	130.976	131.306	132.337
männlich	89.573	90.087	92.015	94.406	94.529	94.110	95.241	95.870	97.112	97.375	98.149
weiblich	34.398	34.693	35.282	35.929	34.941	35.081	34.714	34.388	33.864	33.931	34.188
Kurzlieger (1 bis 3 Tage)	27.612	28.966	31.159	33.453	34.851	35.718	38.373	40.862	43.799	46.106	49.841
Stunden- fälle	2.982	2.423	2.050	1.851	1.583	1.261	1.429	1.147	987	852	844
Sterbefälle	3.277	3.307	3.576	3.995	3.953	4.109	4.068	3.972	4.068	4.115	4.128
Durch- schnittliche Verweil- dauer (in Tagen)	8,3	8,2	8,1	8,0	7,9	7,8	7,7	7,6	7,5	7,5	7,2

Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Diagnosedaten der Krankenhäuser (27)

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 Januar 2017), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag (28) sowie der ab 2017 gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet. Die Kosten für Nivolumab entsprechen dem Stand am 1. Januar 2017. Die Identifikation der jeweils kostengünstigsten Präparate erfolgte auf der Basis der ATC-Kodes (22) in der Lauer-Taxe, wobei nur verkehrsfähige Präparate eingeschlossen wurden. Die DDD-Angaben wurden (22) 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 GKV Spitzenverbandes

(<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 Bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD: C64-C68) identifiziert. Ergänzend wurden die Seiten von Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (www.g-drg.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 „Harnblasenkarzinom“ sowie „Urothel“. 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 12.05.2017]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermaesse5239003139004.pdf?blob=publicationFile>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-074 Nivolumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2016.
3. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 6.2017. [Aufgerufen am 26.06.2017]. URL: www.fachinfo.de.
4. Pierre Fabre Pharma. Fachinformation Javlor® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 6.2014. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
5. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml [online]. 1.2015. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.

6. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml [online]. 3.2015. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
7. HAEMATO PHARM AG. Fachinformation Gemcitabin-HAEMATO 200 mg [online]. 3.2010. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
8. HAEMATO PHARM AG. Fachinformation Gemcitabin-HAEMATO 1000mg [online]. 3.2010. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
9. onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 1000 mg [online]. 3.2014. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
10. onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 200 mg [online]. 4.2014. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
11. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Gemcitabin Hospira 38 mg/ml [online]. 6.2016. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
12. SUN Pharmaceuticals Germany GmbH. Fachinformation Gemcitabine SUN 1 g [online]. 10.2013. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
13. SUN Pharmaceuticals Germany GmbH. Fachinformation Gemcitabine SUN 200 mg [online]. 10.2013. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
14. Teva. Fachinformation Gemcitabin-GRY® [online]. 6.2014. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
15. HAEMATO PHARM AG. Fachinformation Cisplatin-HAEMATO 1 mg/ml [online]. 6.2012. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
16. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg 0,5 mg/ml [online]. 2.2017. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
17. medac. Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac [online]. 1.2014. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
18. Teva. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg/ml [online]. 5.2016. [Aufgerufen am 12.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
19. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, November 2016, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL [online]. 2016. [Aufgerufen am 28.04.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>.
20. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30(2):191-9.

21. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4602-8.
22. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); [online]. 1.2017. [Aufgerufen am 18.05.2017]. URL: http://wido.de/amtl_atc-code.html.
23. 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 – Necitumumab BAnz AT 18.10.2016 B1[online]. 2016. [Aufgerufen am 23.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3974/2016-09-15_AM-RL-XII_Necitumumab_D-221_TrG.pdf.
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 12.05.2017]. URL: www.g-ba.de.
25. 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.
26. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii40-8.
27. Destatis und RKI. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10 [online]. 2017. [Aufgerufen am 16.01.2017]. URL: <http://www.gbe-bund.de/>.
28. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname; Stand 15.05.2017 [online]. 5.2017. [Aufgerufen am 18.05.2017]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/>.

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 Nivolumab, die alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird.

[...]

Die Behandlung mit OPDIVO (...) sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Untypisches Ansprechen (z. B. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumorgröße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.

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
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4 Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)

Tabelle 1:	Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab	
	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 3 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	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.		

OPDIVO [...] muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

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

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

[...]

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 x bis 3 x die obere Normgrenze [ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin >3 x 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.

[...]

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

[...]

Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab [...] 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 [...] 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 [...] sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollten Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.

Nivolumab [...] muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

[...]

Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

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

Immunvermittelte Kolitis

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

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

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 sollte die 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. [...]

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

Unter Nivolumab-Monotherapie [...] wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Hypophysitis (einschließlich Hypophyseninsuffizienz), Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit [...] aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

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

In seltenen Fällen wurden SJS und TEN berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für 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 der Behandlung 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, myasthenes Syndrom und Enzephalitis.

[...]

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

In seltenen Fällen wurde Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) mit Nivolumab [...] berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, sollte er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität sollte Nivolumab [...] aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

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

Infusionsreaktionen

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

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Urothelkarzinom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, waren von den klinischen Studien beim Urothelkarzinom ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (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 8 Stunden bei 20°C-25°C und Raumbeleuchtung (dieser 8-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.

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.
- Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

Anwendung

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

Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 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
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für die Studie CA209067 vorlegen: Eine randomisierte, doppelblinde Studie bei Patienten, die mit Nivolumab Monotherapie, Ipilimumab Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt werden.	Der abschließende Studienbericht ist bis zum 31. März 2017 vorzulegen
2. 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

Beschreibung	Fällig am
<p>3. Die Untersuchungen zur Verwendbarkeit von Biomarkern für die Einschätzung der Wirksamkeit von Nivolumab und/oder Nivolumab + Ipilimumab Kombinationstherapie sind fortzuführen, insbesondere:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weitergehende Untersuchung der Eignung anderer Biomarker außer dem PD-L1-Expressionsstatus auf Tumorzellmembranlevel durch IHC (z.B. andere genomisch basierten Methoden/Assays und damit verbundene Grenzwerte, die sich als empfindlicher und spezifischer erweisen könnten, um das Ansprechen auf eine Behandlung voraussagen zu können, basierend auf PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrierenden Lymphozyten mit Messung der CD8+T-Dichte, RNA-Signatur, Expression von Komponenten Antigen-präsentierender Strukturen und/oder Inhibitions-Checkpoint-Rezeptoren/Liganden innerhalb des Tumors etc.) zur Voraussage einer Wirksamkeit von Nivolumab und/oder Nivolumab + Ipilimumab Kombinationstherapie. Diese werden für alle zugelassenen Indikationen zur Verfügung gestellt: <ul style="list-style-type: none"> - Melanom-Monotherapie: Studien CA209038 und CA209066 - Melanom Kombination (mit Ipilimumab): Studien CA209038, CA209067 und CA209069 - NSCLC: Studien CA209017, CA209057 und CA209026 - RCC: Studien CA209025 und CA209009 - UC: Studien CA209275 und CA209032 Zusätzlich wird der Status von zirkulierenden Myeloid-abgeleiteten Suppressor-Zellen in der Studie CA209038 untersucht. 2. Weitergehende Untersuchung zur Interaktion zwischen PD-L1- und PD-L2-Expression in den Phase-I-Studien CA209009, CA209038 und CA209064. 3. Weitergehende Untersuchung der assoziativen Analysen zwischen PD-L1- und PD-L2-Expression, die in den Studien CA209066, CA209057 und CA209025 durchgeführt werden. 4. Weitergehende Untersuchung zu einer möglichen Änderung des PD-L1-Status des Tumors während der Behandlung und/oder einer Tumorprogression in den Studien CA209009, CA209038 und CA209064. 5. Weitergehende Untersuchung in der Studie CA209141 zum Zusammenhang von verbesserten klinischen Ergebnissen bei Nivolumab und der Anwesenheit von: <ul style="list-style-type: none"> - Höherer Mutationslast und, sofern möglich, PD-L1-Expression in Tumor-assoziierten Immunzellen (TAIC) - PD-L2 Expression - Hoch entzündetem Phänotyp. 6. Weitergehende Untersuchung der frühzeitigen Identifikation derjenigen Patienten mit Urothelkarzinom, die bzw. die nicht von der Therapie mit Nivolumab profitieren, und zum Zusammenhang von verbesserten klinischen Ergebnissen bei Nivolumab und der Anwesenheit von: <ul style="list-style-type: none"> - Mutationslast und Neoantigenlast, PD-L1-Expression auf Tumorzellen und Tumor-assoziierten Immunzellen, soweit möglich mithilfe von validierten Ansätzen. 	<p>30. September 2017</p> <p>31. März 2019</p> <p>31. März 2018</p> <p>31. März 2018</p> <p>30. Juni 2018</p> <p>31. März 2017</p> <p>30. Juni 2018</p> <p>30. September 2017</p> <p>30. September 2017</p> <p>31. März 2018</p> <p>30. September 2018</p> <p>30. Juni 2018</p>

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.

Mit dem Antrag auf die Indikationserweiterung wurde der Risk-Management-Plan aktualisiert. Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben (2):

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

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität, kardiale Arrhythmien (nur in der Indikation vorbehandelte Patienten mit Melanom) und Komplikationen bei allogenen 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 \geq 65 Jahren und SCCHN \geq 75 Jahren, Patienten mit schwerer Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen und diejenigen, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben sowie Patienten, die eine Influenza-Impfung erhalten haben, sowie Patienten mit Hirnmetastasen, aufgeführt (2).

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studien CA209-835 und CA-209-234 vor. Die Studie CA-209-835 ist vorgesehen, um mit einer Transplantation verbundene Komplikationen nach vorheriger Nivolumab Therapie zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der allogenen HSCT nach einer Nivolumab-Therapie adressiert und die Sicherheit im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2022 eingereicht werden. Die Studie CA-209-234 hat zum Ziel, die das Anwendungsmuster, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit wichtigen, identifizierten Risiken bei Patienten mit Lungenkarzinom oder Melanom in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion,

Endokrinopathien, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und ihr Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. 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		
<ul style="list-style-type: none"> • Immunvermittelte Pneumonitis, • immunvermittelte Kolitis, • immunvermittelte Hepatitis, • immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung, • immunvermittelte Endokrinopathien, • immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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
Fehlende Informationen		
Pädiatrische Patienten	SmPC/Fachinformation Formulierungen im Abschnitt 4.2	Keine
Schwere Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion	SmPC/Fachinformation Formulierungen in den Abschnitten 4.2, 5.2	Keine
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

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungs-Maßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen
Patienten mit Hirnmetastasen: <ul style="list-style-type: none"> • Fortgeschrittenes Melanom, SCCHN, und Urothelkarzinom – aktive Hirn- oder leptomeningeale Meastasen • NSCLC – aktive Hirnmetastasen • RCC – jede Vorgeschichte von oder gleichzeitige Hirnmetastasen 	SmPC/Fachinformation Formulierung in dem Abschnitt 4.4, liefert Warn- und Sicherheitsinformation für Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen	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 und Nierenfunktionsstörung
- Immunvermittelte Endokrinopathien
- Infusionsreaktionen
- Weitere immunvermittelte Nebenwirkungen

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 (beim ersten Auftreten Behandlung unterbrechen),
- bei lebensbedrohlichen (Grad 4) immunvermittelten Nebenwirkungen,
- bei immunvermittelten Nebenwirkungen des Grades 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation fortbestehen ,
- Grad 3 Myokarditis 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 schwere Hautreaktionen mit oder ohne Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut (möglicherweise tödlich), 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)
- Probleme mit den Muskeln wie Anzeichen und Symptome einer Muskelentzündung, einer Auflösung von Muskelfasern oder einer Entzündung des Herzmuskels, die sich durch Muskelschmerzen, Steifheit, Schwäche, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen, Verwirrung, verringerte Harnmenge, dunklen Urin oder schwere Erschöpfung äußern können
- Andere Anzeichen wie schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen, Schmerzen im Oberbauch (Bauchspeicheldrüsen-Entzündung), verminderter Appetit, Übelkeit oder Erbrechen, Verdauungsbeschwerden oder Sodbrennen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine oder Schwierigkeiten beim Gehen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Zeichen oder Symptome einer Entzündung des Gehirns, die Kopfschmerzen, Fieber, Krampfanfälle, Nackensteifheit, Müdigkeit, Verwirrtheit, Schwäche oder Benommenheit

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 und der CHMP extension of indication variation assessment report (2). Der CHMP extension of indication variation assessment report wurde verwendet, da der EPAR, der die Indikationserweiterung für das hier betrachtete Anwendungsgebiet bereits enthält, zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch nicht vorlag. 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]. 6.2017. [Aufgerufen am 26.06.2017]. URL: www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0019. 4.2017.
3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO (Nivolumab) Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen [online]. 5.2017. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: http://www.b-ms.de/doctors/pro_info/Pages/Home.aspx.
4. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO (Nivolumab) Patientenkarte [online]. 5.2017. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: http://www.b-ms.de/doctors/pro_info/Pages/Home.aspx.