

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ipilimumab (YERVOY®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 E

*Erstlinientherapie des fortgeschrittenen
Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit
intermediärem/ungünstigem Risikoprofil in
Kombination mit Nivolumab*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	100
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	100
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	102
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	107
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	107
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab+Ipilimumab	10
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation	17
Tabelle 3-3: Definition der Stadien nach UICC	18
Tabelle 3-4: Prognosescores für das Nierenzellkarzinom	20
Tabelle 3-5: Mediane Überlebenszeit von Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	25
Tabelle 3-6: Angaben zur Inzidenz von Nierenkarzinomen (ICD-10 C64) im Jahr 2014 in Deutschland	27
Tabelle 3-7: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland	27
Tabelle 3-8: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland nach Altersgruppen	28
Tabelle 3-9: Angaben zur Prävalenz von Nierenkarzinomen (ICD-10 C64) im Jahr 2014 in Deutschland	29
Tabelle 3-10: Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland	30
Tabelle 3-11: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland nach Altersgruppen	30
Tabelle 3-12: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms 2010 - 2014	32
Tabelle 3-13: Prognostizierte Inzidenz des Nierenzellkarzinoms 2018 - 2022	32
Tabelle 3-14: Prävalenz des Nierenzellkarzinoms 2010 - 2014	33
Tabelle 3-15: Prognostizierte Prävalenz des Nierenzellkarzinoms 2018 - 2022	34
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-17: Anzahl der 2018 neu erkrankten Patienten mit Nierenzellkarzinom	39
Tabelle 3-18: Anteil der Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	41
Tabelle 3-19: Anzahl der Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	41
Tabelle 3-20: Verteilung der Risikogruppen bei Erstlinienpatienten	43
Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	45
Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60

Tabelle 3-27: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr	65
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-30: Prä-/Begleitmedikation und Kosten pro Anwendung	69
Tabelle 3-31: 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)	70
Tabelle 3-32: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr.....	71
Tabelle 3-33: Sonstige GKV-Leistungen	72
Tabelle 3-34: Sonstige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr	73
Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	74
Tabelle 3-36: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Abhängigkeit des Überlebens von den Stadien nach UICC	19
Abbildung 3-2: Abhängigkeit des Überlebens von der Risikogruppe gemäß IMDC-Score....	21
Abbildung 3-3: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland nach Altersgruppen	29
Abbildung 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland nach Altersgruppen	31
Abbildung 3-5: Algorithmus zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation und der Teilpopulationen.....	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AST	Asparat-aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CORONA	<i>Collaborative Research on Renal Neoplasms Association</i>
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom-P450-Enzymen
DDD	Definierte Tagesdosis (<i>Defined Daily Dose</i>)
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGFIT	Deutsche Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie e.V.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EURD-Liste	<i>List of EU Reference Dates</i>
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

GM	<i>German Modification</i>
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision</i>)
I.E.	Internationale Einheit
IMDC	<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP	Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie
IU	<i>International Unit</i>
KCE	<i>Kenniscentrum – Centre d’Expertise</i>
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
LDH	Laktat-Dehydrogenase
mRCC	<i>metastatic Renal Cell Carcinoma</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-L	<i>Programmed Death-Ligand</i>
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFS	<i>Progression-Free Survival</i>
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
RCC	<i>Renal Cell Carcinoma</i>
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risiko-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TRM	Tumorregister München

TZBB	Tumorzentrum Land Brandenburg
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
VEGF(R)	<i>Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)</i>
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ipilimumab ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert [1].

Dieses Anwendungsgebiet wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in zwei Teilanwendungsgebiete unterteilt. In der nachfolgenden Tabelle 3-1 ist die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von BMS sowie die Teilanwendungsgebiete und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA dargestellt.

Tabelle 3-1: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab+Ipilimumab

Teilanwendungsgebiete	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie aus BMS-Sicht</i>	
Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib <i>oder</i> • Pazopanib (für Patienten mit intermediärem Risikoprofil) <i>oder</i> • Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a (für Patienten mit intermediärem Risikoprofil) <i>oder</i> • Temezirolimus (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA</i>	
a) Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a <i>oder</i> Monotherapie mit Pazopanib <i>oder</i> Monotherapie mit Sunitinib
b) Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Temezirolimus <i>oder</i> Sunitinib

Für die Darstellung des Zusatznutzens zieht BMS **Sunitinib** als zweckmäßige Vergleichstherapie heran und leitet den Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab ab. Ergänzend sind im Dossier alle Auswertungen separat für die beiden Teilanwendungsgebiete gemäß G-BA dargestellt.

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).

Bezüglich der Aufteilung des Anwendungsgebietes und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Nivolumab+Ipilimumab fand am 21.02.2018 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2017-B-294). Grundlage der Beratung war das von BMS beantragte Anwendungsgebiet im ursprünglich geplanten Wortlaut:

„YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert.“

Der G-BA spezifizierte die Indikation folgendermaßen [2]:

„Die Geschäftsstelle erläutert zu Beginn, dass für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.“

Dies entspricht der Auffassung von BMS, die unter Patienten mit „fortgeschrittenem“ Nierenzellkarzinom diejenigen Patienten versteht, für die aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist.

Der G-BA beschränkte in Abstimmung mit BMS die Beratung auf nicht-vorbehandelte Patienten und definierte für Nivolumab+Ipilimumab folgende zweckmäßige Vergleichstherapie [2]:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ist:

a) Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1-2)

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a *oder* eine Monotherapie mit Pazopanib *oder* Sunitinib

b) Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3)

- Temsirolimus“

Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für Cabozantinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Vorgangsnummer 2018-06-015-D-367) kam es mit Beschlussfassung am 06.12.2018 zu einer Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Teilanwendungsbiet b [3]:

b) „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

- Temsirolimus

oder

- Sunitinib“

Dieser Anpassung liegen die Stellungnahmen der medizinischen Experten hinsichtlich des therapeutischen Stellenwerts von Sunitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sowie die verfügbare Evidenz zur Anwendung von Sunitinib in diesem Anwendungsgebiet zugrunde.

Des Weiteren informierte der G-BA BMS mit seinem Schreiben vom 11.12.2018 beziehend auf die Beratungsanforderung 2017-B-294 über die erfolgte Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [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.

BMS folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie. Abweichend von der Auffassung des G-BA plädiert BMS jedoch für eine gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil und begründet dies folgend.

Zunächst ist die Kombination von Nivolumab+Ipilimumab in der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie CA209-214 gegen eine Vergleichstherapie geprüft worden, die für beide Teilindikationen zugelassen und gleichermaßen zweckmäßig ist. Für die Fragestellung eines Zusatznutzens gegenüber Sunitinib bietet die getrennte Darstellung nach Risikogruppen daher keine Mehrinformation, sondern schwächt unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz.

Zwar weisen die Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschiedliche Prognosen im Hinblick auf das Gesamtüberleben auf. Hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab treten aber in den beiden Risikogruppen gleichgerichtete Effekte mit sehr gut vergleichbaren Effektstärken auf (siehe Modul 4 E). Weiter wurde in den Subgruppenanalysen die Risikogruppe gemäß IMDC-Score nicht als relevanter Effektmodifikator identifiziert. Unterschiedliche Prognosen zwischen Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil sind daher nicht als hinreichender Grund für eine getrennte Betrachtung der Risikogruppen anzusehen.

Die aktuelle Leitlinie der EAU fasst mittlerweile die Empfehlungen für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil zusammen [5, 6]. Dabei stellt die Studie CA209-214 einen wesentlichen Grund für diese neue Einteilung dar. Dies ist in naher Zukunft auch bei weiteren Leitlinien zu erwarten. Ein Verweis auf die Leitlinien und deren nach Risikogruppen getrennten Therapieempfehlungen ist daher nicht mehr zutreffend und bietet ebenfalls keinen Grund für eine nach Risikogruppen getrennte Darstellung.

Zusammenfassend erachtet BMS die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil als sachgerecht.

Somit ergibt sich aus Sicht von BMS folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ ungünstigem Risikoprofil:

- Sunitinib *oder*
- Pazopanib (für Patienten mit intermediärem Risikoprofil) *oder*
- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a (für Patienten mit intermediärem Risikoprofil) *oder*
- Temsirolimus (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

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 von Ipilimumab wurde aus der Fachinformation entnommen. Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einer Erstlinientherapie wurden aus der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 21.02.2018 (Beratungsanforderung 2017-B-294) sowie aus dem G-BA-Beschluss über die Nutzenbewertung von Cabozantinib (Vorgangsnummer 2018-06-015-D-367) zitiert.

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 (2011): YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 15.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-294.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie). [Zugriff: 10.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3598/2018-12-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-367.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Schreiben an BMS vom 11.12.2018: Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2017-B-294.
5. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. (2018): EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018. In: European Association of Urology Guidelines 2018 Edition. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office.
6. Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. (2018): Updated European Association of Urology Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. Eur Urol; 73(3):311-5.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition der Erkrankung Nierenzellkarzinom

Nierenzellkarzinome machen knapp 96 % aller bösartigen Tumorerkrankungen der Niere (bösartige Nierentumoren) bei Erwachsenen aus [1].

Das Nierenzellkarzinom ist charakterisiert durch eine hohe genetische Instabilität und Variabilität [2]. Es zählt zu den immunogenen Tumoren [3, 4], da folgende Eigenschaften beobachtet wurden: vereinzelt beobachtete spontane Regression ohne Therapie, ein hohes Maß an Tumor-T-Zell-Infiltration und ein Ansprechen auf Immuntherapien [3, 5].

Das Nierenzellkarzinom entsteht durch die Entartung von Nierenzellen. Die häufigste Form ist das klarzellige Nierenzellkarzinom, wobei die Angaben zur Häufigkeit variieren, wie unterschiedliche Quellen zeigen: 78,6 % [6], 80,5 % [7], 87,7 % [8] und 92 % [9]. Die deutsche S3-Leitlinie gibt einen Anteil von 75 – 80 % des klarzelligen Nierenzellkarzinoms an [10]. Die zweithäufigste Form ist das papilläre Nierenzellkarzinom. Beide Histologien entstehen aus proximalen Tubuluszellen der Niere [11, 12]. Die nächsthäufigere Form ist das chromophobe Nierenzellkarzinom, welches aus interkalierenden Zellen [12] bzw. dem Epithelium [11] der renalen Sammelrohre entsteht. Neben reinen Formen werden auch gemischte bzw. überlappende Histologien aus klarzelligen und nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen beobachtet [11, 13, 14].

Ätiologie und Pathogenese des Nierenzellkarzinoms

Beim Nierenzellkarzinom ist die familiäre Disposition von untergeordneter Bedeutung [1] und spielt nur in 2 - 4 % der Fälle nachweislich eine Rolle [10, 12, 15, 16].

Als wichtigste modifizierbare Risikofaktoren gelten Rauchen und Übergewicht [1, 10, 17, 18], so dass das Aufgeben des Rauchens und eine Reduzierung des Gewichts als Präventionsmaßnahmen empfohlen werden [17]. Weiterhin gelten bestimmte Erkrankungen als Risikofaktoren, hierzu zählen Bluthochdruck [1, 10, 17, 18] und Niereninsuffizienz [1, 10, 18] bzw. allgemein Nierenkrankheit [17]. Diesbezüglich wird die adäquate Einstellung des Blutdrucks zur Senkung des Erkrankungsrisikos empfohlen [10]. Mangelnde körperliche Aktivität kann ebenfalls ein Risiko darstellen [1]. Die Zusammenhänge zwischen dem

Auftreten von Nierenzellkarzinomen und der Ernährung [10] oder dem Alkoholkonsum [19] sind widersprüchlich.

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

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

In den meisten Fällen handelt es sich um einen solitären (d. h. einzelnen) Tumor, nur 6 - 25 % sind multifokal [20], d. h. mehrere Krankheitsherde betreffend bzw. an mehreren Orten des Körpers auftretend. Die Inzidenz von bilateralen (d. h. beide Nieren sind betroffen) Nierenzellkarzinomen liegt bei 3 - 5 % bei sporadischen Formen [20, 21] und etwas höher bei erblichen Formen [15, 20]. Die häufigsten Lokalisationen von Metastasen sind Lunge (63 - 69 %), Knochen (37 - 43 %), Leber (34 %), Lymphknoten (22 - 36 %), Nebenniere (19 %) und Gehirn (7 %) [20, 22].

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

Klassifikation und Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms

Neben dem Allgemeinzustand und den Begleiterkrankungen des Patienten ist die Ausbreitung der Tumorerkrankung entscheidend für die Prognose und die Auswahl der Therapie. Die Ausbreitung wird mit Hilfe der sogenannten TNM-Klassifikation charakterisiert und darauf aufbauend in die vier Stadien I bis IV eingeteilt. Dabei entspricht die fortgeschrittene Erkrankung weitestgehend dem Stadium IV.

Für die Klassifikation des Nierenzellkarzinoms wird die TNM-Klassifikation der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC, *Union for International Cancer Control*) verwendet, die sich an der Ausdehnung des Primärtumors (T), dem Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und dem Nachweis von Fernmetastasen (M) orientiert. In Tabelle 3-2 ist die TNM-Klassifikation in der 7. Auflage von 2010 dargestellt [23].

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation

T – Primärtumor		
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
T1	Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	
	T1a	Tumor 4 cm oder weniger
	T1b	Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm
T2	Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	
	T2a	Tumor mehr als 7 cm, aber nicht mehr als 10 cm
	T2b	Tumor mehr als 10 cm, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltrierte direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus	
	T3a	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenales und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
	T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells
	T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der V. cava
T4	Tumor infiltrierte über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)	
N – Regionäre Lymphknoten		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastasen in einem oder mehreren regionären Lymphknoten	
M – Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	
Quellen: Übersetzung von [23, 24]		

Basierend auf der TNM-Klassifikation kann das Nierenzellkarzinom weiter in die vier Stadien I bis IV gemäß UICC eingeteilt werden [23, 24], die in Tabelle 3-3 dargestellt sind.

Tabelle 3-3: Definition der Stadien nach UICC

Stadiengruppierung nach UICC	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	(jedes) N	M0
	T1-3	N1	M0
IV	T4	(jedes) N	M0
	(jedes) T	(jedes) N	M1
Quellen: Übersetzung von [23, 24]			

Weiterhin werden Nierenzellkarzinome bezüglich ihrer Histologie eingeteilt. Die Einteilung erfolgt auf Basis der WHO-Klassifikation, die durch die Vancouver-Klassifikation der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) erweitert wurde [25, 26]. Die vorliegenden Therapieempfehlungen für Nierenzellkarzinome wurden anhand der hochwertigen Evidenz zur klarzelligen Histologie abgeleitet, für nicht-klarzellige Histologien liegen keine vergleichbar sicheren Daten vor. Daher sind die Therapieempfehlungen letztendlich für alle Histologien einheitlich, so dass die Histologie insbesondere im fortgeschrittenen Stadium derzeit keine Auswirkung auf die Therapie hat [10, 17, 18] und daher hier nicht weiter ausgeführt wird. Auch aus Sicht der EMA besteht keine Notwendigkeit, im Rahmen der Zulassung zwischen den verschiedenen Histologien zu unterscheiden, da im Hinblick auf den Wirkmechanismus von Nivolumab+Ipilimumab nicht von einer unterschiedlichen Wirksamkeit bei klarzelligem und nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom auszugehen ist [27].

Prognosefaktoren des Nierenzellkarzinoms und Überleben

Die Chance auf langfristiges Überleben ist in Bezug auf die Gesamtheit der Nierenkarzinom-Patienten (Stadium I - IV) in Deutschland relativ günstig, dies spiegelt sich auch in der relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 77 % wider [1]. Diese insgesamt günstige Prognose über alle Stadien resultiert aus der Tatsache, dass etwa drei Viertel aller Nierenkarzinome in den Stadien I und II, also in frühen Stadien, in denen noch eine vollständige lokale Tumorresektion möglich ist, diagnostiziert werden [28]. Die Prognose verschlechtert sich mit dem Tumorstadium und dem pathologischen Grad [10, 11, 17]. Abbildung 3-1 zeigt die Unterschiede im Überleben von Nierenkarzinom-Patienten in Abhängigkeit von den Stadien nach UICC bei Erstdiagnose.

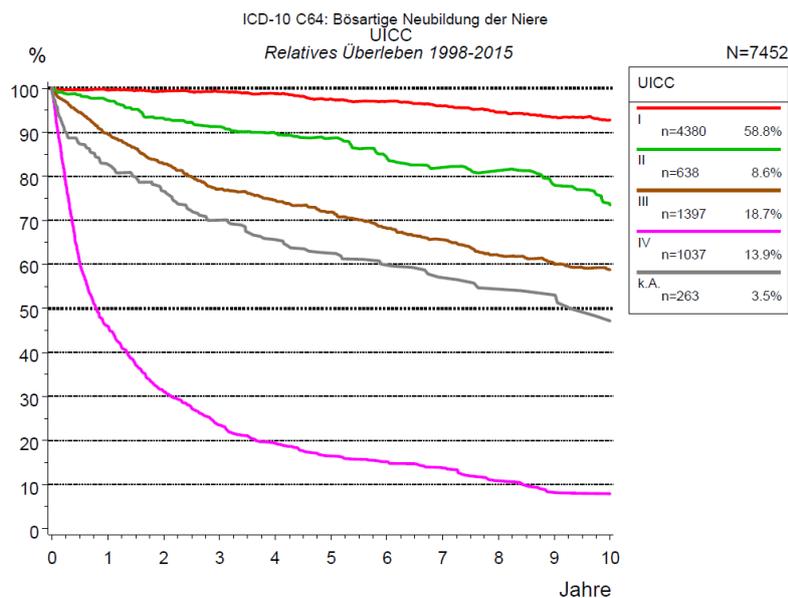


Abbildung 3-1: Abhängigkeit des Überlebens von den Stadien nach UICC

Quelle: Tumorregister München [29]

Nach einer aktuellen Auswertung des Tumorregisters München (TRM) beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate 97,5 % bei Stadium I, 88,6 % bei Stadium II, 71,8 % bei Stadium III und 16,6 % bei Stadium IV [29]. Insbesondere für Patienten im Stadium IV, d. h. mit lokal weit fortgeschrittenem Tumor oder mit Metastasen, ist die Prognose also ungünstig. Bezüglich des zeitlichen Verlaufs ist die Prognose tendenziell günstiger, je später eine Metastasierung diagnostiziert wird. Bezüglich der Lokalisation werden Metastasen in den Knochen und evtl. der Leber als ungünstiger angesehen als solche in der Lunge oder den Lymphknoten. Als alleiniger Prognosefaktor wird die Lokalisation jedoch nicht verwendet, da der Zusammenhang nicht ausreichend genau bekannt ist.

Prognostische Faktoren

Die Bedeutung von molekularen Markern als Instrument zur Einschätzung der Prognose wird untersucht, allerdings konnte bisher kein Marker für den Einsatz in der klinischen Praxis validiert werden, so dass molekulare Marker zur Prognosebewertung nicht empfohlen werden [10, 17, 18].

Da die Prognoseabschätzung des Nierenzellkarzinoms im Vergleich zu anderen Tumoren schwierig ist, spielen die oben beschriebenen Klassifizierungen in Stadien eine wichtige Rolle. Zudem wurde eine Reihe von Prognosemodellen oder –scores entwickelt, um für den einzelnen Patienten eine Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit treffen zu können [10]. Als Grundlage dienen mehrere prognostische Faktoren wie Performance-Status, Zeitraum zwischen Diagnose und Beginn einer systemische Therapie, Symptome und hämatologische Parameter, welche in multifaktoriellen Modellen kombiniert werden, um eine höhere Aussagekraft zu erreichen [10]. Modelle, die für Patienten mit einer Erstlinientherapie entwickelt wurden, sind z. B. der Motzer- bzw. MSKCC-Score (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) und die IMDC-Kriterien (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*), auch

Heng-Kriterien genannt [10]. Tabelle 3-4 fasst zusammen, welche Parameter die MSKCC- und IMDC-Kriterien jeweils berücksichtigen.

Tabelle 3-4: Prognosescores für das Nierenzellkarzinom

	MSKCC/Motzer (2002)	MSKCC/Motzer (2004)	IMDC/Heng (2009)
<i>Prognosefaktoren</i>			
Karnofsky-Index	unter 80 %	unter 80 %	unter 80 %
LDH	über 1,5-fachem oberen Normwert	-	-
Hämoglobin	unter unterem Normwert	unter unterem Normwert	unter unterem Normwert
korrigiertes Serumkalzium	über 10 mg/dl	über 10 mg/dl	über 10 mg/dl
Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie	weniger als 1 Jahr	-	weniger als 1 Jahr (bezogen auf Sunitinib)
Anzahl der Neutrophilen	-	-	über oberem Normwert
Anzahl der Thrombozyten	-	-	über oberem Normwert
<i>Risikoprognosegruppen: Anzahl der Prognosefaktoren</i>			
günstige Prognose	0	0	0
intermediäre Prognose	1-2	1	1-2
ungünstige Prognose	≥ 3	≥ 2	≥ 3
Quellen: [30-32]			

Prognosemodell MSKCC-Score

Der MSKCC-Score für Patienten in der Erstlinientherapie, der 1999 initial publiziert und 2002 überarbeitet wurde, basiert auf fünf unabhängigen Prognosefaktoren für das Überleben [30], die in Tabelle 3-4 aufgelistet sind. Anhand der Anzahl von zutreffenden negativen Faktoren wurde eine Einteilung von Patienten auf drei verschiedene Risikogruppen vorgenommen, die so definiert wurden, dass die Unterschiede in den jeweiligen Überlebenskurven signifikant sind [30]. In einer weiteren Überarbeitung und Validierung 2004, die anhand von Patienten unter Zweitlinientherapie erfolgte, wurde der Score auf drei Prognosefaktoren gekürzt [31], die ebenfalls in Tabelle 3-4 dargestellt sind.

Der Prognosescore von 2002 beruht vor allem auf den Daten von Patienten, die mit einer unspezifischen Immuntherapie behandelt wurden. Der Prognosescore zur Zweitlinientherapie beruht dagegen auf den Daten von Patienten, die im Zeitraum von 1975 bis 2002 in 29 verschiedenen Studienprotokollen mit experimentellen Substanzen behandelt wurden [31].

Prognosemodell IMDC-Score

Speziell für die neuen zielgerichteten Therapien wurde 2009 der IMDC-Score entwickelt, wobei Patienten unter Erstlinientherapie mit einer antiangiogenetischen Therapie eingeschlossen waren [32]. Dieses Modell basiert auf sechs Prognosefaktoren, die in Tabelle 3-4 aufgeführt werden, und bildet aufgrund der Risikostratifizierung genauer als der MSKCC-Score das ungünstige und intermediäre Risiko ab [33]. In der zugrundeliegenden Studie wurde in der Gruppe ohne Risikofaktoren die mediane Überlebenszeit nicht erreicht (gute Prognose), bei Patienten mit ein bis zwei Risikofaktoren betrug sie 27 Monate (intermediäre Prognose) und bei drei bis sechs Risikofaktoren 8,8 Monate (ungünstige Prognose) [32].

Die IMDC-Kriterien wurden zunächst 2013 extern validiert [33]. In einer weiteren Validierung in 2015 wurde gezeigt, dass die Kriterien auch bei Patienten unter Zweitlinientherapie angewendet werden können [34].

Die Abhängigkeit der Prognose von der Risikogruppe wird in Abbildung 3-2 beispielhaft für den IMDC-Score gezeigt. Darin wird die frühe Separation der Überlebenskurven für die drei Risikogruppen bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom deutlich [33]. Auch sind die längeren medianen Überlebenszeiten für Patienten mit niedrigem Risiko ersichtlich.

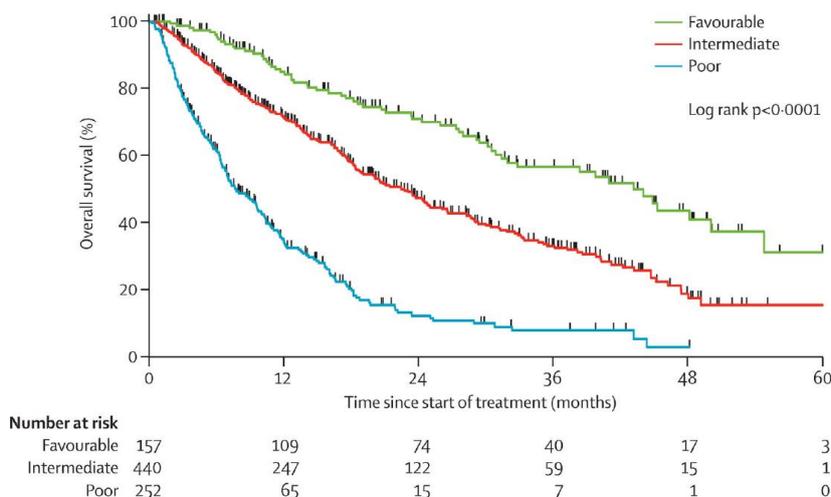


Abbildung 3-2: Abhängigkeit des Überlebens von der Risikogruppe gemäß IMDC-Score.

Quelle: [33]

Symptomatik des Nierenzellkarzinoms

Das Frühstadium des Nierenzellkarzinoms ist in der Regel symptomfrei, daher erfolgt die Diagnose häufig zufällig bei einer Untersuchung mit bildgebenden Verfahren [17, 18, 35]. Bei fortgeschrittenen Stadien können folgende Symptome auftreten: Hämaturie, Rücken- und Flankenschmerz, tast- und sichtbarer Flankentumor, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Anämie, Fieber und paraneoplastische Syndrome (Hormonbildung durch Tumorzellen) [16-18]. Nur ca. 5 - 10 % der Patienten zeigen die klassische Symptom-Befundtrias aus Flankenschmerz, Makrohämaturie und tastbarer abdominaler Raumforderung [17, 20, 35].

Diagnose des Nierenzellkarzinoms

Bisher gibt es in Deutschland keine systematische Krebsvorsorge für Nierenzellkarzinome. In mindestens der Hälfte der Fälle werden diese Tumoren zufällig entdeckt, wenn aus anderem Anlass Untersuchungen mit Ultraschall/Sonographie oder Computertomographie (CT) durchgeführt werden [16, 18]. Durch den vermehrten Einsatz bildgebender Verfahren in der Routinediagnostik werden immer häufiger Tumoren per Zufallsbefund in niedrigem Stadium gefunden [36, 37]. Bei etwa 13,5 % der Patienten werden bei der Diagnose bereits Fernmetastasen entdeckt [29].

In den deutschen und europäischen Leitlinien werden je nach Situation eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens und ggf. eine Biopsie zur Diagnostik empfohlen [10, 17, 18]. Weitere bei einem Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom durchgeführte Untersuchungen sind eine Bildgebung des Thorax (Computertomographie oder Röntgen in zwei Ebenen) und gegebenenfalls, z. B. bei Knochenschmerzen, eine Ganzkörperskelettszintigraphie (zum Ausschluss von Knochenmetastasierung). Eine Bildgebung des Schädels (MRT) zum Ausschluss von Hirnmetastasen ist vor allem bei metastasierten Tumoren bzw. entsprechender Symptomatik indiziert [10].

Therapie des Nierenzellkarzinoms

Vom Status der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, insbesondere dem Metastasierungsgrad, hängt ab, ob die Behandlung in kurativer oder nur in palliativer Absicht erfolgen kann. In den früheren Stadien des Nierenzellkarzinoms zielt die Behandlung auf eine vollständige operative Entfernung des Primärtumors und evtl. vorhandener regionärer Lymphknotenmetastasen ab, womit eine Heilung erreicht werden kann [10]. Dagegen ist die Behandlung der metastasierten Erkrankung im Allgemeinen palliativ. Nur eine Minderheit der Patienten mit solitären, komplett resezierbaren Metastasen kann in diesem Stadium eine langfristige Tumorfreiheit erreichen.

Hauptsächlich kommt im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium die medikamentöse Therapie mit zielgerichteten Substanzen zum Einsatz. Eine palliative Chemotherapie oder alleinige Zytokintherapie sollen wegen der geringen Wirksamkeit nicht durchgeführt werden und sind letztendlich Sondersituationen vorbehalten [10]. Seit 2006 vollzog sich ein Wechsel von der unspezifischen Immuntherapie mit Zytokinen zur Therapie mit Proteinkinase-Inhibitoren, welche die Angiogenese und den mTOR-Signalweg inhibieren [38]. Die Wirkweise der verfügbaren Proteinkinase-Inhibitoren ist in Modul 2 detaillierter dargestellt. Mit Nivolumab erweiterte 2015 der erste Immun-Checkpoint-Inhibitor die Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten. Weitere Details zur Therapie werden in Abschnitt 3.2.2 gegeben.

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Die Erkrankung an einem Nierentumor betrifft vor allem ältere Menschen. So liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 67 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen [1]. Die erblichen Nierentumoren entstehen eher im jüngeren Alter und gleich häufig bei beiden Geschlechtern [15]. Bei Männern werden fast doppelt so viele Neuerkrankungen und Sterbefälle wie bei

Frauen beobachtet, wobei die Sterberate bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig ist [1]. Weitere Details werden in Abschnitt 3.2.3 gegeben.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nivolumab+Ipilimumab umfasst erwachsene Erstlinienpatienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil.

Ein Nierenzellkarzinom wird als „fortgeschritten“ bezeichnet, wenn aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist. Es ist davon auszugehen, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom weitestgehend dem Stadium IV nach UICC zuzuordnen ist, welches im Wesentlichen metastasierte Erkrankungen umfasst.

Die zugelassene Indikation umfasst nicht-vorbehandelte Patienten (Erstlinienpatienten). Unter einer Vorbehandlung wird eine vorangegangene systemische Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung verstanden. Ob bereits eine nicht-systemische Behandlung in einem früheren Stadium der Erkrankung erfolgt ist, spielt demnach keine Rolle.

Die Einschätzung der Risikoprognose, z. B. mittels MSKCC- oder IMDC-Kriterien, wird in der Regel bei Erstlinienpatienten vorgenommen, um die Überlebenschancen abzuschätzen. Das Anwendungsgebiet für Nivolumab+Ipilimumab umfasst Erstlinienpatienten sowohl mit intermediärem als auch mit ungünstigem Risikoprofil, nicht jedoch Patienten mit einer günstigen Risikoprognose.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Ziele der Behandlung beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

In früheren Stadien des Nierenzellkarzinoms zielt die Behandlung auf eine vollständige operative Entfernung des Primärtumors und eventuell vorhandener regionärer Lymphknotenmetastasen ab, womit eine Heilung erreicht werden kann [10]. Dagegen ist die Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung – im Sinne eines Stadiums, in dem eine operative Therapie in kurativer Intention nicht mehr möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist – im Allgemeinen palliativ. Nur eine Minderheit der Patienten mit solitären, komplett resezierbaren Metastasen kann in diesem Stadium eine langfristige Tumorfreiheit erreichen.

Ziele der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms sind eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, eine Chance auf ein mögliches Langzeitüberleben in Verbindung mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil sowie eine Verbesserung der Lebensqualität.

Aktuelle Behandlungsoptionen mit den seit 2006 zugelassenen Systemtherapien

Hauptsächlich kam in diesem Stadium der Erkrankung bislang die medikamentöse Therapie mit zielgerichteten Substanzen zum Einsatz. Eine palliative Chemotherapie soll aufgrund der fehlenden Wirksamkeit nicht eingesetzt werden, ebenso wird die alleinige Zytokintherapie wegen der geringeren Wirksamkeit im Vergleich zu den zielgerichteten Therapien nicht mehr empfohlen und ist letztendlich Sondersituationen vorbehalten [10]. Seit 2006 vollzog sich ein Wechsel von der unspezifischen Immuntherapie mit Zytokinen zu Inhibitoren der Angiogenese und des mTOR-Signalwegs [38].

Bei der Auswahl der Wirkstoffe innerhalb der zielgerichteten Systemtherapie wird nach Risikoprofil und Therapielinie unterschieden. Für die Erstlinientherapie empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie von 2017 bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil die Wirkstoffe Sunitinib, Pazopanib oder die Kombination aus Bevacizumab und Interferon alfa-2a [10]. Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil werden Temsirolimus sowie alternativ Pazopanib und Sunitinib empfohlen [10]. Die aktuellere europäische Leitlinie der EAU von 2018 empfiehlt als Erstlinientherapie von Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil Nivolumab+Ipilimumab; als Alternativen werden Sunitinib, Pazopanib und Cabozantinib genannt [17].

Abhängig vom eingesetzten Wirkstoff in der ersten Linie werden verschiedene Empfehlungen für die Zweitlinientherapie gegeben. Nach Versagen von einem VEGF-Inhibitor sollen Nivolumab oder Cabozantinib eingesetzt werden. Weitere Therapieoptionen sind Lenvatinib+Everolimus, Axitinib (nach Sunitinib) und Everolimus, wobei die beiden letztgenannten aufgrund des fehlenden Überlebensvorteils nur in Einzelfällen angewendet werden sollten. Nach Versagen von Temsirolimus soll ein gegen VEGF gerichteter TKI eingesetzt werden. [10]

Therapeutischer Bedarf

Die bereits zugelassenen zielgerichteten Wirkstoffe können bei Patienten mit metastasierter Erkrankung zu einer besseren Prognose mit längeren stabilen Erkrankungsphasen führen [36]. Dennoch beträgt die relative 5-Jahres Überlebensrate für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom lediglich 16,6 % [29]. Es besteht somit nach wie vor ein Bedarf an wirksamen Therapien insbesondere im Hinblick auf das immer noch stark verkürzte Gesamtüberleben der Patienten. Das Überleben ist stark abhängig vom Vorliegen bestimmter prognostischer Faktoren (siehe Abschnitt 3.2.1) und liegt bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bei deutlich unter 12 Monaten im Median [33, 39]. In der nachfolgenden Tabelle 3-5 sind die medianen Überlebenszeiten von Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, die in verschiedenen Studien unter Temsirolimus, Interferon alfa-2a, Sunitinib und Pazopanib beobachtet wurden, gegenübergestellt. Dabei wird deutlich, dass die Überlebenszeit unter keiner der Therapieregime 10,9 Monate überschreitet, wohingegen die Behandlung von

Patienten mit ungünstigem Risikoprofil mit Nivolumab+Ipilimumab in der Studie CA209-214 zu einem medianen Überleben von 21,5 Monaten führte (siehe Modul 4 E) [39-42].

Tabelle 3-5: Mediane Überlebenszeit von Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Studie	Mediane Überlebenszeit in Monaten			
	Temsirolimus	Interferon alfa-2a	Sunitinib	Pazopanib
ARCC [39] (Gesamtpopulation)	10,9	7,3		
NCT00083889 [40] (Patienten mit MSKCC ≥ 3)		4,0	5,3	
COMPARZ [41] (Patienten mit MSKCC ≥ 3)			7,7	9,9
TEMPA [42] (Patienten mit IMDC ≥ 3)	7,3			7,4
CA209-214 ^a (Patienten mit IMDC ≥ 3)			9,7	

^a Zulassungsstudie von BMS für Nivolumab+Ipilimumab zur Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms (siehe Modul 4 E)

Da die meisten Studien in der Vergangenheit schwerpunktmäßig Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil eingeschlossen haben, besteht für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ein besonders hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Auch für Patienten der günstigen und intermediären Risikogruppe besteht ein hoher Bedarf an Therapien, die das Überleben der Patienten signifikant verbessern. So beträgt die krankheitsspezifische 5-Jahresüberlebensrate für Patienten der intermediären Risikogruppe ebenfalls nur 19,5 % [18]. Mit den anti-angiogenen Therapieoptionen konnte in klinischen Studien bislang lediglich mit Sorafenib gegenüber Placebo im Rahmen der TARGET Studie eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden (17,8 vs. 14,3 Monate, $p = 0,029$) [43]. Die objektiven Ansprechraten liegen mit diesen Therapien in einer Größenordnung von etwa 30 % [10], komplette Remissionen sind selten und damit die Chance auf Langzeitüberleben unter einer anti-angiogenen Therapie sehr gering. Darüber hinaus sind die bisherigen Therapieoptionen oftmals mit schweren Nebenwirkungen behaftet und damit mit einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten assoziiert.

Für Erstlinienpatienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil stellt der mit Nivolumab+Ipilimumab beobachtete deutliche Überlebensvorteil gegenüber Sunitinib bei einem gut charakterisierten und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil einen großen Fortschritt in der bisherigen Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar (siehe Modul 4 E, Abschnitt 4.3.1 zur Studie CA209-214). Insbesondere auch der vergleichsweise hohe Anteil an Patienten, die in der Studie unter Nivolumab+Ipilimumab eine komplette Remission erreichen, deutet darauf hin, dass die Erstlinientherapie mit Nivolumab+Ipilimumab künftig deutlich

häufiger zu einer langfristigen Freiheit von der Krebserkrankung führen könnte als die bisherigen gegen VEGF gerichteten Standardtherapien.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Für Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom sind keine bundesweiten epidemiologischen Daten verfügbar. Daher werden im Folgenden die Inzidenz und Prävalenz für die Gesamtheit der Nierenkarzinome, also alle Erkrankungen an bösartigen Neubildungen der Niere (ICD-10 C64), herangezogen und anschließend auf Erkrankungen an Nierenzellkarzinomen eingegrenzt. Nierenzellkarzinome machen nach Angaben des Robert-Koch-Instituts etwa 96 % aller Nierenkarzinome aus [1].

Epidemiologische Daten sind aus zwei Quellen verfügbar:

- Zentrum für Krebsdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI)
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID).

Die Datenbasis beider Quellen sind die epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer. Aufgrund einer teilweise unterschiedlichen Methodik kann es jedoch zu Abweichungen bei den Hochrechnungen des RKI und der GEKID kommen.

Die Darstellung von Inzidenz und Prävalenz erfolgt in Anlehnung an den Bericht „Krebs in Deutschland 2013/2014“ [1], der gemeinsam vom RKI und GEKID herausgegeben wird. Ein weiterer Bericht zur Inzidenz ist der aktuelle „GEKID-Atlas“ [44], der hier ebenfalls herangezogen wird. Für die Berechnungen von Inzidenz und Prävalenz werden zudem die Zahlenwerte aus mehreren Datenbankabfragen beim ZfKD genutzt [45-48].

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

Inzidenz des Nierenzellkarzinoms in Deutschland

Die Inzidenz wird anhand der Anzahl an Neuerkrankungen (Fallzahlen) dargestellt. Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland 9.480 – 9.746 Männer und 5.480 – 5.724 Frauen an einem Nierenkarzinom (ICD-10 C64), also insgesamt 14.960 – 15.470 Personen (siehe Tabelle 3-6). Damit beträgt der Anteil der Nierenkarzinome an allen Krebsneuerkrankungen 3,8 % bei Männern und 2,4 % bei Frauen [1].

Tabelle 3-6: Angaben zur Inzidenz von Nierenkarzinomen (ICD-10 C64) im Jahr 2014 in Deutschland

Quelle	Gesamt	Männer	Frauen
Bericht „Krebs in Deutschland“ [1]	14.960	9.480	5.480
„GEKID-Atlas“ [44]	15.470	9.746	5.724

Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms ergibt sich durch Berücksichtigung des Anteils von 96 % an allen Nierenkarzinomen (siehe Tabelle 3-7). Demnach erkrankten in Deutschland 9.101 – 9.356 Männer und 5.261 – 5.495 Frauen an einem Nierenzellkarzinom, also insgesamt 14.362 – 14.851 Personen.

Tabelle 3-7: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland

Quelle	Gesamt ^a	Männer ^a	Frauen ^a
Bericht „Krebs in Deutschland“ [1]	14.362	9.101	5.261
„GEKID-Atlas“ [44]	14.851	9.356	5.495

^a Eigene Berechnung basierend auf den Angaben in Tabelle 3-6 durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Inzidenzangaben für Männer und Frauen und anschließende Addition zur Gesamtzahl

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz

Bezüglich der Unterschiede zwischen den Geschlechtern fällt die höhere Erkrankungsrate bei Männern auf, sie beträgt etwa das 1,7fache der Inzidenz bei Frauen (siehe Tabelle 3-6).

Das mittlere Erkrankungsalter beim Nierenzellkarzinom beträgt für Männer 67 Jahre und für Frauen 72 Jahre [1]. Die Verteilung der Neuerkrankungen auf verschiedene Altersgruppen ist in Tabelle 3-8 und Abbildung 3-3 dargestellt. Zur Berechnung wurden Zahlen aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD verwendet (Datenstand 29.11.2017) [45].

Es ist zunächst ein Anstieg der Neuerkrankungen mit dem Alter zu beobachten, wobei die höchste Erkrankungsrate bei Männern im Alter von 70 – 74 und bei Frauen im Alter von 75 – 79 Jahren erreicht wird.

Tabelle 3-8: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland nach Altersgruppen

Altersgruppe	Gesamt ^a	Männer ^a	Frauen ^a
0 – 4	64	32	32
5 – 9	19	7	12
10 – 14	6	3	3
15 – 19	7	4	3
20 – 24	14	9	5
25 – 29	33	14	19
30 – 34	57	28	29
35 – 39	138	99	39
40 – 44	320	234	86
45 – 49	580	421	159
50 – 54	1.061	745	316
55 – 59	1.447	1.012	435
60 – 64	1.703	1.187	516
65 – 69	1.711	1.120	591
70 – 74	2.407	1.534	873
75 – 79	2.462	1.438	1.024
80 – 84	1.371	768	603
85 +	958	446	512

^a Eigene Berechnung basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [45] durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Inzidenzangaben für Männer und Frauen und anschließende Addition zur Gesamtzahl

Die Daten zur Altersabhängigkeit der Erkrankung zeigen, dass der Anteil an Kindern und Jugendlichen in der Patientenpopulation vernachlässigbar klein ist. Gemäß den Zahlen in Tabelle 3-8 liegt der Anteil der 0- bis 19-jährigen Patienten bei 0,7 %. Daher können bei Abschätzungen zu Patientenzahlen die Angaben für die gesamte Bevölkerung näherungsweise denen für die erwachsene Bevölkerung gleichgesetzt werden.

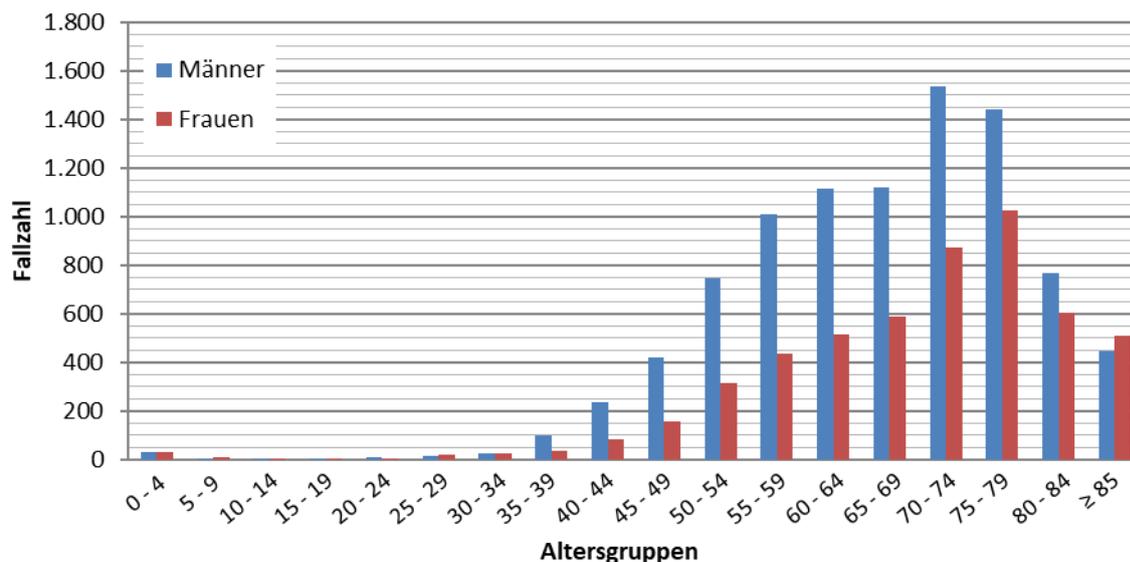


Abbildung 3-3: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland nach Altersgruppen

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [45] (siehe Tabelle 3-8)

Prävalenz des Nierenzellkarzinoms in Deutschland

Die Prävalenz wird als Fallzahl für die Anzahl der Erkrankten am Ende eines Jahres, die in den letzten 12 Monaten (1-Jahres-Prävalenz) bzw. in den letzten 5 Jahren (5-Jahres-Prävalenz) diagnostiziert wurden, dargestellt.

Laut Angaben des Berichts „Krebs in Deutschland 2013/2014“ zur 5-Jahres-Prävalenz von Nierenkarzinomen (ICD-10 C64) waren in Deutschland im Jahr 2014 etwa 36.200 Männer und 21.900 Frauen, also insgesamt 58.100 Personen, erkrankt [1]. Gemäß Datenbankabfrage beim ZfKD betrug 2014 die 1-Jahres-Prävalenz der Nierenkarzinome 8.394 Erkrankungen bei Männern und 4.911 Erkrankungen bei Frauen, also insgesamt 13.305 Erkrankungen [46]. Die Angaben zur Prävalenz der Nierenkarzinome sind Tabelle 3-9 zusammengefasst.

Tabelle 3-9: Angaben zur Prävalenz von Nierenkarzinomen (ICD-10 C64) im Jahr 2014 in Deutschland

Quelle	Gesamt	Männer	Frauen
<i>1-Jahres-Prävalenz</i>			
ZfKD-Datenbankabfrage [46]	13.305	8.394	4.911
<i>5-Jahres-Prävalenz</i>			
Bericht „Krebs in Deutschland“ [1]	58.100	36.200	21.900

Die Prävalenz des Nierenzellkarzinoms ergibt sich durch Berücksichtigung des Anteils von 96 % an allen Nierenkarzinomen (siehe Tabelle 3-10). Demnach betrug die 1-Jahresprävalenz des Nierenzellkarzinoms 2014 in Deutschland bei Männern 8.058 und bei Frauen 4.715, also insgesamt 12.773 Erkrankungen. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug bei Männern 34.752 und bei Frauen 21.024, also insgesamt 55.776 Erkrankungen.

Tabelle 3-10: Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland

Quelle	Gesamt ^a	Männer ^a	Frauen ^a
<i>1-Jahres-Prävalenz</i>			
ZfKD-Datenbankabfrage [46]	12.773	8.058	4.715
<i>5-Jahres-Prävalenz</i>			
Bericht „Krebs in Deutschland“ [1]	55.776	34.752	21.024
^a Eigene Berechnung basierend auf den Angaben in Tabelle 3-6 durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Prävalenzangaben für Männer und Frauen und anschließende Addition zur Gesamtzahl			

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz

Bezüglich der geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigt sich wie schon bei Betrachtung der Inzidenz ein deutlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die Prävalenz bei Männern beträgt etwa das 1,7fache der Prävalenz bei Frauen (siehe Tabelle 3-10).

Die Verteilung der 5-Jahres-Prävalenz auf verschiedene Altersgruppen ist in Tabelle 3-11 und Abbildung 3-4 dargestellt. Zur Berechnung wurden die Zahlen für das Nierenkarzinom (ICD-10 C64) aus der ZfKD-Datenbank verwendet (Datenstand 29.11.2017) [47].

Tabelle 3-11: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland nach Altersgruppen

Altersgruppe	Gesamt ^a	Männer ^a	Frauen ^a
0 – 44	2.331	1.475	856
45 – 54	6.111	4.263	1.848
55 – 64	11.785	8.065	3.720
65 – 74	16.715	10.742	5.972
75 +	18.814	10.233	8.581
^a Eigene Berechnung basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [47] durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Prävalenzangaben für Männer und Frauen und anschließende Addition zur Gesamtzahl			

Die 5-Jahres-Prävalenz nimmt in den höheren Altersklassen zu. Die höchste Prävalenz wird bei Männern in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen erreicht, während bei Frauen die höchste Prävalenz in der Altersgruppe ab 75 Jahren beobachtet wird.

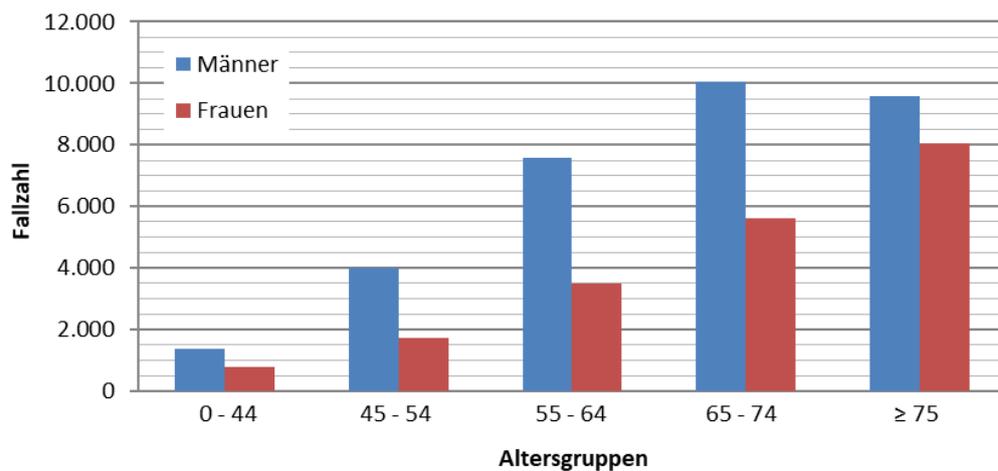


Abbildung 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland nach Altersgruppen

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [47] (siehe Tabelle 3-11)

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

Die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz wird im Folgenden anhand des Verlaufs der jeweiligen Fallzahlen in den letzten 5 Jahren, für die Daten vorhanden sind, geschätzt. Insbesondere wird dabei ein linearer Zusammenhang angenommen, so dass eine Extrapolation mittels einer linearen Regressionsgleichung möglich ist. Die Prognose erfolgt unter der Annahme, dass der Anteil der Nierenzellkarzinome an allen Nierenkarzinomen konstant bleibt.

Prognose der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten liegen seit Ende der 1990er Jahre für beide Geschlechter auf einem konstanten Niveau, wohingegen bei Männern eine Zunahme und bei Frauen seit 2009 eine Abnahme der absoluten Neuerkrankungszahlen beobachtet wurde [1].

Für eine Abschätzung der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2018 und in den nächsten 5 Jahren werden hier die Werte aus der ZfKD-Datenbank verwendet, da diese auf einer größeren Datenbasis als die Hochrechnungen der GEKID beruhen. Es werden die Daten zur Inzidenz der Nierenkarzinome (ICD-10 C64) aus den letzten fünf verfügbaren Jahren getrennt nach Geschlecht zu Grunde gelegt [48]. Die daraus berechneten Werte für die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms 2010 - 2014

Jahr	Gesamt ^a	Männer ^a	Frauen ^a
2010	14.661	9.049	5.612
2011	14.516	9.083	5.434
2012	14.556	9.166	5.390
2013	14.430	9.059	5.371
2014	14.358	9.101	5.257

^a Eigene Berechnung basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [48] durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Inzidenzangaben für Männer und Frauen und anschließende Addition zur Gesamtzahl

Die in Tabelle 3-12 dargestellten Werte werden jeweils einer linearen Regression zugrunde gelegt. Der angenommene lineare Zusammenhang wird durch die folgenden Regressionsgleichungen beschrieben, wobei x das Jahr und y die Anzahl der Neuerkrankungen bezeichnet:

$$\text{Männer: } y = 7,968 x - 6.940,2 \text{ (R}^2 = 0,0736\text{)}$$

$$\text{Frauen: } y = -77,28 x + 160.900 \text{ (R}^2 = 0,8954\text{)}$$

In Klammern ist jeweils das Bestimmtheitsmaß angegeben. Bei der Regressionsgleichung für Männer ergibt sich ein sehr niedriges R^2 , was auf eine geringe Güte des Regressionsmodells hinweist. Dennoch kann man aufgrund der stabilen Fallzahlen für Männer in den vorangegangenen Jahren davon ausgehen, dass auch über die nächsten Jahre die Zahl der Neuerkrankungen stabil bleibt. Dies spiegelt die ermittelte Regressionsgleichung wider. Die Regressionsgleichung für Frauen ergibt einen hohen Wert für R^2 . Die Gleichung bildet also die beobachtete rückläufige Fallzahlentwicklung gut ab.

Mit Hilfe dieser Gleichungen lassen sich die zu erwartenden Fallzahlen für die Jahre 2018 bis 2022 prognostizieren. Die prognostizierten Fallzahlen sind in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: Prognostizierte Inzidenz des Nierenzellkarzinoms 2018 - 2022

Jahr	Gesamt ^a	Männer ^a	Frauen ^a
2018	14.088	9.139	4.949
2019	14.019	9.147	4.872
2020	13.950	9.155	4.794
2021	13.880	9.163	4.717
2022	13.811	9.171	4.640

^a Eigene Berechnung basierend auf den Daten in Tabelle 3-12, dabei zunächst getrennte Extrapolation der Inzidenzen für Männer und Frauen mittels linearer Regression und anschließende Addition zur Gesamtsumme

Die Prognose zeigt eine geringfügige Abnahme der Gesamtinzidenz innerhalb der kommenden fünf Jahre, wobei die Fallzahlen bei Männern in etwa konstant bleiben und die Fallzahlen bei Frauen entsprechend weiter abnehmen. Als Vergleich können die für das Jahr 2018 prognostizierten Werte des RKI herangezogen werden. Unter Berücksichtigung des Anteils von 96 % aller Nierenkarzinome (ICD-10 C64) ergeben sich daraus 4.992 Frauen und 9.504 Männer, die im Jahr 2018 neu an einem Nierenzellkarzinom erkranken werden, also insgesamt 14.496 Personen [1]. Diese Werte liegen oberhalb der hier berechneten Prognose, was deren Limitationen verdeutlicht. Eine mögliche Erklärung für diese Abweichung ist die komplexere Methodik, die im RKI-Bericht angewendet wurde¹ und vermutlich zu einer valideren Schätzung führt.

Obwohl hier rechnerisch auf Basis der Inzidenzen der vergangenen Jahre eine geringfügige Abnahme der Erkrankungszahlen prognostiziert wurde, ist langfristig aufgrund der steigenden Lebenserwartung ein Anstieg der absoluten Neuerkrankungszahlen zu erwarten. Dieser Faktor wurde jedoch aufgrund der Kürze des betrachteten Zeitraums hier nicht berücksichtigt. Des Weiteren könnten die vorherrschenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 3.2.1) und eine frühere Diagnose prinzipiell ebenfalls zu einer höheren Zahl von inzidenten Patienten führen [49].

Prognose der Prävalenz des Nierenzellkarzinoms

Für eine Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz auf Basis der in den letzten fünf Jahren beobachteten Entwicklung werden hier die Werte aus der ZfKD-Datenbank verwendet. Dafür werden die Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz der Nierenkarzinome (ICD-10 C64) aus den letzten fünf verfügbaren Jahren getrennt nach Geschlecht zu Grunde gelegt [46]. Die daraus berechneten Werte für die Prävalenz des Nierenzellkarzinoms sind in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Prävalenz des Nierenzellkarzinoms 2010 - 2014

Jahr	Gesamt ^a	Männer ^a	Frauen ^a
<i>1-Jahres-Prävalenz</i>			
2010	13.054	8.028	5.027
2011	12.907	8.047	4.860
2012	12.927	8.116	4.812
2013	12.826	8.017	4.809
2014	12.773	8.058	4.715
<i>5-Jahres-Prävalenz</i>			
2010	55.397	33.858	21.539
2011	55.745	34.203	21.542

¹ Regressionsmodell nach Anwendung der Joinpoint-Methode und Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Raten anhand der Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsprognose des statistischen Bundesamtes (Variante 4)

Jahr	Gesamt ^a	Männer ^a	Frauen ^a
2012	56.161	34.670	21.491
2013	56.098	34.772	21.325
2014	55.756	34.778	20.978
^a Eigene Berechnung basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [46] durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Prävalenzangaben für Männer und Frauen und anschließende Addition zur Gesamtzahl			

Die in Tabelle 3-14 dargestellten Werte werden jeweils einer linearen Regression zugrunde gelegt. Der angenommene lineare Zusammenhang wird durch die folgenden Regressionsgleichungen beschrieben, wobei x das Jahr und y die Prävalenz bezeichnet.

1-Jahres-Prävalenz:

Männer: $y = 3,168x + 1.679$ ($R^2 = 0,0168$)

Frauen: $y = -67,584x + 140.823$ ($R^2 = 0,8674$)

5-Jahres-Prävalenz:

Männer: $y = 240,86x - 450.162$ ($R^2 = 0,8647$)

Frauen: $y = -133,82x + 290.629$ ($R^2 = 0,7846$)

Für die Regressionsgleichung für die 1-Jahres-Prävalenz bei Männern ergibt sich erneut ein sehr niedriges R^2 , was auf eine geringe Güte des Regressionsmodells hinweist. Die Regressionsgleichungen für die 5-Jahres-Prävalenzen ergeben jedoch für beide Geschlechter einen hohen Wert für R^2 . Die Gleichungen bilden also die jeweils beobachtete Entwicklung gut ab.

Mit Hilfe der Regressionsgleichungen lassen sich die zu erwartenden Patientenzahlen für die Jahre 2018 bis 2022 prognostizieren. Die prognostizierten Zahlen sind in Tabelle 3-15 dargestellt.

Tabelle 3-15: Prognostizierte Prävalenz des Nierenzellkarzinoms 2018 - 2022

Jahr	Gesamt ^a	Männer ^a	Frauen ^a
<i>1-Jahres-Prävalenz</i>			
2018	12.511	8.072	4.438
2019	12.446	8.075	4.371
2020	12.382	8.078	4.303
2021	12.317	8.082	4.236
2022	12.253	8.085	4.168

Jahr	Gesamt ^a	Männer ^a	Frauen ^a
<i>5-Jahres-Prävalenz</i>			
2018	56.474	35.893	20.580
2019	56.581	36.134	20.446
2020	56.688	36.375	20.313
2021	56.795	36.616	20.179
2022	56.902	36.857	20.045
^a Eigene Berechnung basierend auf den Daten in Tabelle 3-14, dabei zunächst getrennte Extrapolation der Prävalenzen für Männer und Frauen mittels linearer Regression und anschließende Addition zur Gesamtsumme			

Die Prognose der 1-Jahres-Prävalenz basierend auf dem beobachteten Verlauf der letzten fünf Jahre zeigt einen geringfügigen Rückgang der Patientenzahlen. Dieser Trend passt zur prognostizierten Entwicklung der Inzidenz, die insbesondere bei den Frauen leicht rückläufig ist. Dennoch ist die Prognose insbesondere für die Entwicklung der 1-Jahres-Prävalenz bei Männern mit Unsicherheit verbunden.

Die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz zeigt hingegen einen geringfügigen Anstieg, der sich aus einer steigenden Prävalenz bei Männern und einer leicht sinkenden Prävalenz bei Frauen ergibt. Langfristig ist aufgrund der Erfolge der neuen Therapieoptionen für Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit einer Verlängerung der Überlebenszeit und somit einer Zunahme der Prävalenz zu rechnen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nivolumab+Ipilimumab (gesamte Zielpopulation)	2.437 - 3.292	2.108 - 2.848
a) Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)	2.035 - 2.070	1.760 - 1.791
b) Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	402 - 1.222	348 - 1.057

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet sind erwachsene Erstlinienpatienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil. Der G-BA hat für diese Patientenpopulation zwei Teilanwendungsgebiete festgelegt:

- a) Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)
- b) Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Abweichend von der Auffassung des G-BA plädiert BMS jedoch für eine gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil (siehe Abschnitt 3.1.2). Zum einen ist der Studienkomparator Sunitinib in der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie CA209-214 für beide Teilindikationen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Für die Fragestellung eines Zusatznutzens gegenüber Sunitinib bietet die getrennte Darstellung nach Risikogruppen daher keine Mehrinformation, sondern schwächt unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz. Zum anderen treten in der Studie C209-214 hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab in den beiden Risikogruppen gleichgerichtete Effekte mit sehr gut vergleichbaren Effektstärken auf und die Risikogruppe gemäß IMDC-Score wurde nicht als relevanter Effektmodifikator identifiziert (siehe Modul 4 E). Zusammenfassend erachtet BMS

daher die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil als sachgerecht.

BMS leitet dennoch im Folgenden ergänzend zur Gesamtpopulation die Größe der Patientenpopulationen a) und b) her, um der Festlegung des G-BA zu entsprechen.

Im Anwendungsgebiet werden unter Patienten mit „fortgeschrittenem“ Nierenzellkarzinom diejenigen Patienten verstanden, für die aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich ist und daher eine systemische Therapie indiziert ist. Im Folgenden wird davon ausgegangen, dass fortgeschrittene Patienten weitestgehend dem Stadium IV nach UICC entsprechen, welches nahezu ausschließlich metastasierte Erkrankungen umfasst.

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

Ausgehend von der Größe der Patientenpopulation mit einem Nierenzellkarzinom wird die Größe der Zielpopulation und der jeweiligen Teilanwendungsgebiete, wie in Abbildung 3-5 illustriert, schrittweise bestimmt. Am Ende der Berechnungen wird der jeweilige Anteil der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ermittelt. Tabelle 3-21 fasst schließlich die Quantifizierung zusammen.

Methodisches Vorgehen zur Ableitung der Zielpopulation und der Teilpopulationen

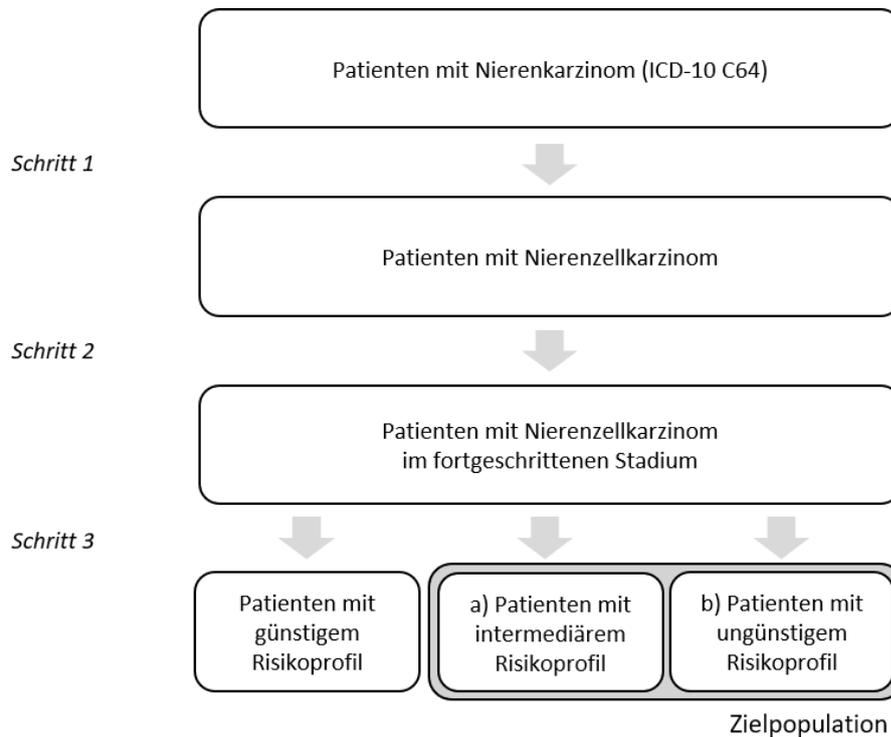


Abbildung 3-5: Algorithmus zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation und der Teilpopulationen

Quelle: Eigene Darstellung

Schritt 1: Anzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Gesamtheit der Patienten mit Nierenkarzinom, also mit der Diagnose ICD-10 C64, abgeleitet. Hierfür liegen epidemiologische Daten vor (siehe Abschnitt 3.2.3).

Im Folgenden wird von der Inzidenz der Nierenkarzinome für das Jahr 2018 ausgegangen. Das Vorgehen entspricht der in bisherigen Beschlüssen des G-BA in onkologischen Erstlinien-Indikationen angewandten Methodik [50, 51]. In diesem ersten Schritt zur Ableitung der Zielpopulation wird der Anteil der Nierenzellkarzinome an allen Nierenkarzinomen, der nach der aktuellen Angabe des RKI bei 96 % liegt [1], berücksichtigt.

In Abschnitt 3.2.3 wurde die Inzidenz für das zurückliegende Jahr 2018 mittels linearer Regression prognostiziert. Dieser selbst ermittelte Wert weicht jedoch etwas von der Prognose des RKI ab [1], was vermutlich durch die eingeschränkte Methodik im Vergleich zur Hochrechnung im RKI-Bericht begründet ist. Deshalb wird im Folgenden die vom RKI prognostizierte Inzidenz herangezogen.

Die für 2018 prognostizierte Anzahl der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom liegt bei 14.496 Patienten (siehe Tabelle 3-17). Da der Anteil der Erwachsenen über 99 % beträgt (siehe Abschnitt 3.2.3), wird für die folgenden Berechnungen die Gesamtpopulation herangezogen.

Tabelle 3-17: Anzahl der 2018 neu erkrankten Patienten mit Nierenzellkarzinom

Quellen	Patientenzahl ^a
prognostizierte Inzidenz für 2018 [1]	14.496
^a Eigene Berechnung durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Inzidenzangabe für Nierenkarzinome	

Schritt 2: Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Im zweiten Schritt erfolgt die Bestimmung des Anteils der fortgeschrittenen Patienten. Wie oben diskutiert, entsprechen fortgeschrittene Patienten weitestgehend dem Stadium IV nach UICC (siehe Abschnitt 3.2.1). Patienten in den Stadien I bis III, deren Erkrankung lokal ist, werden in aller Regel primär kurativ operativ behandelt und entsprechen daher nicht der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.1). Zwar können Einzelfälle fortgeschrittener, d. h. inoperabler Patienten auch bereits im Stadium III auftreten, wodurch eine Unterschätzung der Zielpopulation möglich ist. Andererseits kommt eine Minderheit der Patienten im Stadium IV noch für eine operative Therapie in Frage, so dass eine Überschätzung der Zielpopulation möglich ist. In Summe werden diese Unsicherheiten für die weitere Abschätzung als vernachlässigbar eingeschätzt.

Für die Abschätzung des Anteils der fortgeschrittenen Patienten unter Behandlung werden zum einen inzidente Patienten im Stadium IV als auch progrediente Patienten, die bei Diagnose in den Stadien I bis III waren und später zum Stadium IV hinzukommen, berücksichtigt. Publierte Daten zur Verteilung der UICC-Stadien liegen jedoch nur für den Zeitpunkt der Erstdiagnose vor (Schritt 2.1). Daher werden ergänzend als beste Annäherung verfügbare Informationen über die Progression von Patienten in das fortgeschrittene Stadium herangezogen (Schritt 2.2).

Schritt 2.1: Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Um Patienten zu quantifizieren, die bereits bei der Erstdiagnose als fortgeschritten gelten, werden Daten zur Häufigkeit von Metastasen bzw. zum Anteil der Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose benötigt.

Für aktuelle Angaben wird hier eine deutschlandweite Auswertung von Daten klinischer Krebsregister auf Initiative der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) herangezogen, in der die Verteilung der erstmals in den Jahren 2002 bis 2011 diagnostizierten Patienten auf die Stadien nach UICC untersucht wurde. Von 4.807 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 61,1 % der Patienten im Stadium I, 6,6 % im Stadium II, 14,8 % im Stadium III, 13,5 % im Stadium IV und 3,9 % keinem Stadium zugeordnet [28].

Eine weitere Analyse für diese Verteilung wurde vom Tumorregister München (TRM) für den Zeitraum 1998 bis 2015 durchgeführt und ergab ähnliche Werte. Demnach konnten 3,4 % keinem Stadium zugeordnet werden, von den 7.452 Patienten mit Angaben zum Stadium waren 58,8 % im Stadium I, 8,6 % im Stadium II, 18,7 % im Stadium III und 13,9 % im Stadium IV [29].

Wegen der regional breiteren Datenbasis wird hier die Verteilung gemäß der Analyse von ADT und KoQK herangezogen. Die publizierten Daten wurden für Nierenkarzinom-Patienten (ICD-10 C64) erhoben, jedoch wird aufgrund des sehr hohen Anteils an Nierenzellkarzinom-Patienten davon ausgegangen, dass die Angaben für diese Gruppe gelten. Bei den Patienten, für die kein Krankheitsstadium dokumentiert wurde, wird angenommen, dass sie sich entsprechend der beobachteten Anteile der vier Stadien verteilen, so dass diese Patienten nicht weiter berücksichtigt werden. Die Summe der Anteile der Stadien I bis IV wird für die nachfolgende Berechnung entsprechend auf 100 % gesetzt.

Aufgrund der Stadieneinteilung bei Erstdiagnose werden die Patienten in zwei zur Ableitung der Zielpopulation relevante Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe besteht aus Patienten im Stadium IV (14,1 %), deren Erkrankung bereits bei der Erstdiagnose fortgeschrittenen ist. Die zweite Gruppe besteht aus Patienten in den Stadien I bis III (zusammen 85,9 %).

Schritt 2.2: Anteil der Patienten mit Progression in das fortgeschrittene Stadium im Verlauf der Erkrankung

Um Patienten zu quantifizieren, die im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung als fortgeschritten gelten, werden Daten zur Progression in das fortgeschrittene Stadium aus den Stadien I bis III benötigt. Es wird angenommen, dass Patienten in den Stadien I bis III nach der Erstdiagnose eine kurativ operative Behandlung erhalten. Demnach sind näherungsweise zur weiteren Quantifizierung alle Patienten relevant, die nach einem kurativen Ansatz ein Rezidiv erleiden und ins fortgeschrittene Stadium progredieren.

Eine aktuelle Auswertung aus der Datenbank der *Collaborative Research on Renal Neoplasms Association* (CORONA) macht eine Angabe zum Auftreten von Rezidiven nach Operation: So wurde in einer Studie mit knapp 9.000 Patienten nach kurativ intendierter operativer Therapie eines nicht-metastasierten Nierenzellkarzinoms bei 15,2 % innerhalb des Follow-Ups (Median: 53 Monate) ein als Rekurrenz beschriebenes Fortschreiten der Erkrankung beobachtet [52]. In der genannten Auswertung wird unter Rekurrenz sowohl ein systemisches als auch ein lokales Fortschreiten der Erkrankung verstanden, d. h. das Auftreten von Fernmetastasen oder nicht-regionären oder regionären Lymphknotenmetastasen. Dagegen wurde eine isolierte lokale Rückkehr des Tumors im Bereich der (ggf. teilweise) operativ entfernten Niere nicht als Rekurrenz gewertet, sondern als Versagen der rein operativen Therapie [52]. Aus dieser Definition ergibt sich, dass bei den betroffenen Patienten eine systemische Therapie erforderlich ist, und somit der Anteil von 15,2 % als Progressionsrate in ein fortgeschrittenes Stadium angesehen werden kann. Von den Patienten, die in den Stadien I bis III diagnostiziert werden, muss also bei 15,2 % damit gerechnet werden, dass sie im Verlauf ihrer Erkrankung

ins fortgeschrittene Stadium progredieren. Dies entspricht einem Anteil von 13,1 % der Gesamtpatienten (= 85,9 % * 15,2 %).

Schritt 2.3: Gesamtzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Der Anteil aller Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom liegt bei 27,2 % und ergibt sich durch Addition des Anteils der Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose und des Anteils der Patienten mit Progression in Stadium IV im Verlauf der Erkrankung. Die Berechnung ist in Tabelle 3-18 zusammengefasst.

Tabelle 3-18: Anteil der Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Teilpopulation	Anteil
Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose ^a [28]	14,1 %
Patienten im Stadium I-III bei Erstdiagnose ^a [28]	85,9 %
Patienten mit Progression (bezogen auf Patienten in Stadium I-III bei Erstdiagnose) [52]	15,2 %
Patienten im Stadium IV aufgrund von Progression ^b	13,1 %
Summe Patienten in Stadium IV^c	27,2 %
^a Eigene Berechnung, Quotient des jeweils publizierten Anteils und der Summe der Anteile der Stadien I-IV	
^b Eigene Berechnung, Multiplikation der Werte in Zeile 2 und 3	
^c Eigene Berechnung, Summe der Werte in Zeile 1 und 4	

Durch Anwendung des Anteils von 27,2 % auf die in Schritt 1 ermittelte Inzidenz ergibt sich eine Zahl von 3.943 Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (siehe Tabelle 3-19). Diese Patientenpopulation umfasst alle Patienten mit einer Erstlinientherapie.

Tabelle 3-19: Anzahl der Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Teilpopulation	Anzahl
Inzidente Patienten mit Nierenzellkarzinom	14.496
davon fortgeschritten ^a	3.943
^a Eigene Berechnung, Anwendung des Faktors 0,272	

Schritt 3: Anzahl der Erstlinienpatienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil

Zur Unterscheidung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil stehen verschiedene Prognosescores zur Verfügung, von denen bislang keiner als definierter Standardalgorithmus angesehen werden kann (siehe Abschnitt 3.2.1). Die verfügbaren Scores beruhen zum Teil auf unterschiedlichen Parametern und wurden für unterschiedliche Patientenkollektive entwickelt und validiert. Keiner der verfügbaren Scores wurde bislang für die hier betrachtete Zielpopulation – Patienten, die eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten – validiert.

Aus Sicht von BMS ist die vom G-BA vorgenommene Aufteilung der Patientenpopulation nach Risikoprofil nicht erforderlich (siehe Abschnitt 3.1.2). Dennoch werden im Folgenden die verfügbaren Angaben zur Größe der beiden Teilanwendungsgebiete dargestellt, um den Anforderungen des G-BA nachzukommen.

Eine aktuelle Quelle, die Angaben zur Verteilung der Risikoprognosegruppen bei deutschen Patienten macht, ist eine Auswertung des iOMEDICO-Registers. In dieser Studie wird für die ausgewertete Patientenkohorte die Einteilung in Risikogruppen nach MSKCC berichtet [53]. So weisen 32,0 % der Patienten eine günstige Prognose auf, 45,1 % ein intermediäres Risikoprofil und 8,7 % der Patienten ein ungünstiges Risikoprofil. Für 14,2 % der Patienten liegt keine Angabe zum Risikoprofil vor.

Zur Verteilung der Risikogruppen gemäß IMDC-Score, welcher für die vorliegende Nutzenbewertung gemäß G-BA primär herangezogen werden soll, sind aktuell keine Angaben für deutsche Patienten verfügbar.

Einen Anhaltspunkt gibt die Validierungsstudie zum IMDC-Score von Heng et al. 2013, in der anhand einer internationalen Patientenkohorte die Validität der IMDC-Kriterien unter anderem im Vergleich mit den MSKCC-Kriterien untersucht wurde [33]. Dabei zeigte sich, dass insbesondere in Bezug auf die Patientenpopulation mit ungünstigem Risikoprofil die IMDC- und die MSKCC-Kriterien zu etwas abweichenden Klassifikationen führen. So wurden nach MSKCC-Score 21,7 % der Patienten zur Gruppe mit ungünstigem Risikoprofil gezählt, nach IMDC-Score waren es jedoch 31,0 % [33]. Dementsprechend führten die IMDC-Kriterien zu einem geringeren Anteil an Patienten mit intermediärem Risiko: 51,6 % gegenüber 59,2 % gemäß MSKCC [33]. Lediglich die Anteile der Patienten mit günstigem Risikoprofil sind in etwa vergleichbar: 17,4 % gemäß IMDC- und 19,0 % gemäß MSKCC-Kriterien [33]. Diese Verteilung ist zu erwarten, da gegenüber dem MSKCC-Score im IMDC-Score zwei Risikofaktoren hinzugefügt wurden und damit die Wahrscheinlichkeit der Einteilung eines Patienten in die Gruppe mit ungünstigem Risiko steigt. Insofern ist die abweichende Verteilung auf die Risikogruppen erklärbar.

Eine weitere Studie untersucht die Validität der IMDC- und MSKCC-Kriterien bei japanischen Patienten. Die Verteilung der Risikoprognosegruppen kommt in der Größenordnung zu ähnlichen Werten wie die Studie von Heng et al. [54]. Da jedoch die internationale Patientenkohorte vermutlich noch besser übertragbar auf deutsche Patienten ist als eine rein japanische Kohorte, werden hier lediglich die Ergebnisse von Heng et al. berücksichtigt.

Um die Unsicherheit der Übertragbarkeit der Angaben von Heng et al. auf deutsche Patienten zu berücksichtigen, werden im Folgenden sowohl die Angaben zum IMDC-Score bei internationalen Patienten gemäß Heng et al. als auch die Angaben zum MSKCC-Score bei deutschen Patienten gemäß Marschner et al. herangezogen, um daraus Spannweiten für die Verteilung in die Risikogruppen zu berechnen. Bezüglich der deutschen Patienten mit fehlender Angabe zum Risikoprofil wird angenommen, dass die Verteilung der Risikogruppen bei diesen Patienten den berichteten Anteilen der Risikogruppen bei den übrigen Patienten entspricht. Die Patienten ohne Angabe werden also nicht weiter berücksichtigt und die Summe der Anteile der

drei Risikogruppen wird auf 100 % gesetzt. In Tabelle 3-20 sind die jeweiligen Anteile der Risikogruppen nach Marschner et al. und Heng et al. zusammengefasst.

Tabelle 3-20: Verteilung der Risikogruppen bei Erstlinienpatienten

	Quellen		Patientenzahl in der Zielpopulation	
	Heng et al. [33]	Marschner et al. [53]	Untergrenze ^b	Obergrenze ^b
Region	USA, Kanada, Südkorea, Singapur, Dänemark	Deutschland		
Prognosescore	IMDC	MSKCC		
Patienten mit günstigem Risikoprofil	17,4%	37,3% ^a	686	1.471
Patienten mit intermediärem Risikoprofil	51,6%	52,5% ^a	2.035	2.070
Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	31,0%	10,2% ^a	402	1.222
^a Eigene Berechnung, Bildung des Quotienten aus Anzahl der Patienten pro Risikogruppe und Gesamtzahl der Patienten mit Angabe zum Risikoprofil				
^b Eigene Berechnung, Anwendung des jeweils niedrigeren / des jeweils höheren der beiden Prozentwerte pro Reihe auf die Gesamtzahl der Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (3.943)				

Der Anteil der Erstlinienpatienten mit günstigem Risikoprofil beträgt 17,4 % – 37,3 %, dies entspricht 686 – 1.471 Patienten. Diese Patienten sind nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst und zählen somit nicht zur Zielpopulation von Nivolumab+Ipilimumab.

Demgegenüber weisen 2.035 – 2.070 Patienten ein intermediäres Risikoprofil auf, dies entspricht einem Anteil von 51,6 – 52,5 %. Die Gruppe mit ungünstigem Risikoprofil umfasst 402 – 1.222 Patienten, was wiederum einem Anteil von 10,2 – 31,0 % entspricht.

Die beschriebenen strukturellen Unterschiede des MSKCC- und des IMDC-Scores lassen bei Verwendung des IMDC-Scores eine im Verhältnis zur Gruppe mit intermediärem Risiko größere Anzahl von Patienten in der Gruppe mit ungünstigem Risiko erwarten. Auch unter Berücksichtigung, dass für die Einteilung gemäß IMDC-Score für Deutschland keine Informationen zur Verfügung stehen, ist davon auszugehen, dass der wahre Wert innerhalb der angegebenen Spannen bei Patienten mit intermediärem Risiko näher an der Untergrenze und bei Patienten mit ungünstigem Risiko deutlich näher an der Obergrenze liegen dürfte.

Zusammenfassung: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Tabelle 3-21 fasst die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie die Größen der Teilanwendungsgebiete entsprechend der oben dargestellten Herleitung zusammen. Dabei ergibt sich die Größe der Gesamt-Zielpopulation durch Addition der Patientenzahlen in den

beiden Teilanwendungsgebieten. Zudem werden die jeweiligen Anteile der GKV-Patienten ausgewiesen.

Der Anteil der GKV-Patienten wird aus der Anzahl der GKV-Versicherten und der aktuellen Bevölkerungszahl berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten wird der aktuellen Übersicht der Kennzahlen und Faustformeln zur GKV entnommen, die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zur Verfügung gestellt wird. Im Jahr 2016 waren hiernach 71.405.000 Personen in der GKV versichert [55]. Die Größe der Bevölkerung Deutschlands wird den Angaben des Statistischen Bundesamts (Destatis) entnommen, die auf der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 basieren. Danach lebten 82.521.700 Personen am 31.12.2016 in Deutschland [56]. Aus diesen beiden Angaben ergibt sich, dass 86,5 % der Bevölkerung in der GKV versichert sind. Dieser Anteil wurde im Folgenden auf die Zahlen der Patienten in der Zielpopulation und den Teilpopulationen angewendet, um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen.

Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Population	Untergrenze der Patientenzahl		Obergrenze der Patientenzahl	
	Gesamtzahl	GKV-Patienten ^a	Gesamtzahl	GKV-Patienten ^a
a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)	2.035	1.760	2.070	1.791
b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	402	348	1.222	1.057
Zielpopulation gesamt ^b	2.437	2.108	3.292	2.848

^a Eigene Berechnung, Anwendung des Faktors 0,865
^b Eigene Berechnung, Summe der Zeilen 1 und 2

Die Gesamt-Zielpopulation für Nivolumab+Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst 2.437 – 3.292 Patienten, dies entspricht 2.108 – 2.848 GKV-Versicherten. Davon weisen 1.760 – 1.791 GKV-Patienten ein intermediäres und 348 – 1.057 GKV-Patienten ein ungünstiges Risikoprofil auf. Es ist dabei anzunehmen, dass bei Patienten mit intermediärem Risiko der wahre Wert näher an der Untergrenze und bei Patienten mit ungünstigem Risiko – und damit auch bei der Gesamtpopulation – deutlich näher an der Obergrenze liegt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-22: 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+Ipilimumab	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil	erheblich	2.108 – 2.848

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Nivolumab+Ipilimumab wurde in Modul 4 E bestimmt. Demnach liegt ein erheblicher Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation, also Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, vor.

Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 detailliert hergeleitet. Die Berechnung beruht auf den verfügbaren öffentlichen Angaben zur Inzidenz der Erkrankung sowie publizierten Daten zur Verteilung der Krankheitsstadien bei Diagnosestellung, zur Progressionsrate nach einer kurativen Operation sowie zu den Anteilen der Risikoprognosegruppen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

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

Zur Identifikation von Leitlinien-Empfehlungen zur medikamentösen Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung wurde im November 2017 eine Leitlinienrecherche durchgeführt, diese wurde im Februar 2018 aktualisiert. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (www.awmf.org), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (<http://www.leitlinien.de>), National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov), Guidelines International Network (www.g-i-n.net/), National Institute for Health and Care Excellence (www.nice.org), World Health Organization (www.who.int). Für folgende Suchbegriffe wurden Treffer gefunden: „clear cell carcinoma of kidney“, „kidney cancer“, „rcc“, „renal adenocarcinoma“, „renal cell carcinoma“, „Nierenzellkarzinom“. In MEDLINE über PubMed wurde zusätzlich mit den Begriffen „guideline“ und „recommendation“ nach weiteren Leitlinien gesucht. Außerdem erfolgte eine Handsuche auf den Internetseiten der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (www.dgho.de).

Für die als relevant eingeschlossenen Leitlinien wurde am 25.10.2018 nach Updates gesucht. Neben den Leitlinien selbst wurden auch dort zitierte Referenzen zu relevanten Aspekten gesichtet und ausgewertet.

Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Nierenkarzinoms in Deutschland wurde eine Recherche auf den Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Insbesondere wurden Informationen aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2013/14“ vom RKI und der GEKID sowie aus dem „GEKID-Atlas“ entnommen. Die Internetrecherche umfasste ebenfalls Recherchen in den epidemiologischen und statistischen Datenbanken des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut (www.krebsdaten.de). Die Darstellung von Inzidenz und Prävalenz beruht auf Datenbankabfragen beim ZfKD, die am 13. und 14.01.2018 erfolgt sind.

Für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz des Nierenzellkarzinoms in den Jahren 2018 bis 2022 wurden Daten aus den Jahren 2010 bis 2014 für eine lineare Regression zur Abbildung des jeweiligen zukünftigen Trends herangezogen. Diese eigenen Berechnungen wurden mit dem Programm Microsoft® Office Excel® 2016 durchgeführt.

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden im Januar und Februar 2018 jeweils Recherchen auf den Internetseiten der folgenden Institutionen durchgeführt: Bundesministerium für Gesundheit (www.bmg.bund.de), Statistisches Bundesamt (www.destatis.de), Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (www.tumorzentren.de) sowie auf den Seiten der Krebsregister der Länder. In diesen regionalen Registern finden sich vereinzelt auch potentiell relevante Daten, diese werden gelegentlich zur Information angegeben, jedoch nicht zur Berechnung verwendet, da ihre Verlässlichkeit als geringer eingeschätzt wird im Vergleich zu Daten aus deutschlandweiten Registern.

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

Zu gezielten Fragestellungen wurden jeweils angepasste orientierende Literaturrecherchen in der Datenbank MEDLINE über PubMed (www.pubmed.gov) durchgeführt sowie Referenzen aus bereits vorliegenden Publikationen berücksichtigt. Die Suchen erfolgten im Januar und Februar 2018, wobei neben den bereits benannten Suchbegriffen die Folgenden verwendet wurden, um spezifische Daten zur Zielpopulation zu erhalten: „epidemiology“, „Germany“, „metastasis“, „progression“, „recurrence“, „prognosis“, „risk stratification“.

Am 25.06.2018 wurde die Aktualität der Daten durch eine erneute Recherche in den genannten Quellen überprüft.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (2017): Krebs in Deutschland für 2013/2014. [Zugriff: 09.02.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile.
2. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C (2013): The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. Nature; 501(7467):338-45.

3. Itsumi M, Tatsugami K (2010): Immunotherapy for Renal Cell Carcinoma. *Clinical and Developmental Immunology*; 2010(eCollection):284581.
4. Jantzer P, Schendel DJ (1998): Human Renal Cell Carcinoma Antigen-specific CTLs: Antigen-driven Selection and Long-Term Persistence in Vivo. *Cancer Research*; 58(14):3078-86.
5. Sharma P, Allison JP (2015): Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*; 161(2):205-14.
6. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM (2012): Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *The Journal of Urology*; 188(2):391-7.
7. Leibovich BC, Lohse CM, Crispin PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. (2010): Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *The Journal of Urology*; 183(4):1309-15.
8. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. (2005): Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Journal of Clinical Oncology*; 23(12):2763-71.
9. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. (2008): A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *British Journal of Urology International*; 103(11):1496-500.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2017): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL. [Zugriff: 05.11.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html>.
11. Cairns P (2011): Renal Cell Carcinoma. *Cancer Biomarkers*; 9(1-6):461-73.
12. Yap NY, Rajandram R, Ng KL, Pailoor J, Fadzli A, Gobe GC (2015): Genetic and Chromosomal Aberrations and Their Clinical Significance in Renal Neoplasms. *BioMed Research International*; 2015(eCollection):476508.
13. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (2016): WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: WHO Press.
14. Sircar K, Rao P, Jonasch E, Monzon FA, Tamboli P (2013): Contemporary approach to diagnosis and classification of renal cell carcinoma with mixed histologic features. *Chinese Journal of Cancer*; 32(6):303-11.
15. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM (2003): Hereditary renal cancers. *Radiology*; 226(1):33-46.
16. Cohen HT, McGovern FJ (2005): Renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*; 353(23):2477-90.
17. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. (2018): EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018. In: *European Association of Urology Guidelines 2018 Edition*. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office.
18. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. (2016): Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 27(suppl 5):v58-v68.
19. Karami S, Daugherty SE, Purdue MP (2015): A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. *International Journal of Cancer*; 137(1):238-42.

20. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM (2008): Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance. *American Journal of Roentgenology*; 191(4):1220-32.
21. Klatter T, Patard J-J, Wunderlich H, Goel RH, Lam JS, Junker K, et al. (2007): Metachronous bilateral renal cell carcinoma: risk assessment, prognosis and relevance of the primary-free interval. *The Journal of Urology*; 177(6):2081-7.
22. Müller L, Münch A, Goebell PJ, Hübner L, Koska M, Marschner N (2011): Histologie, Metastasen und palliative Operation bei mRCC Patienten: Daten eines Klinischen Registers - RCC Register.
23. Union for International Cancer Control (2010): TNM Classification of Malignant Tumors. Wiley-Blackwell.
24. Union for International Cancer Control (2011): TNM Changes between the 6th and 7th editions: List of corrections (updated in May 2011). [Zugriff: 29.04.2016]. URL: http://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/TNM_List_of_corrections_may2011.pdf.
25. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. (2013): The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *The American Journal of Surgical Pathology*; 37(10):1490-504.
26. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon DJ, et al. (2013): The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *The American Journal of Surgical Pathology*; 37(10):1469-89.
27. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP) (2018): Final CHMP extension of indication variation assessment report. OPDIVO (nivolumab), YERVOY (ipilimumab). Procedure No. EMEA/H/C/WS1278.
28. Günther B, Wegener G (2014): Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland. [Zugriff: URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK-Wegener-GuentherADT-Niere-2014.pdf].
29. Tumorregister München (2018): ICD-10 C64: Nierenkarzinom, Survival [Zugriff: 16.02.2018]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf.
30. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M (2002): Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 20(1):289-96.
31. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. (2004): Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*; 22(3):454-63.
32. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. (2009): Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 27(34):5794-9.
33. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. (2013): External validation and comparison with other models of the International

- Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The Lancet Oncology*; 14(2):141-8.
34. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee J-L, Rini BI, Knox JJ, et al. (2015): The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncology*; 16(3):293-300.
 35. Jayson M, Sanders H (1998): Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*; 51(2):203-5.
 36. Miller K, Bergmann L, Doehn C, Grünwald V, Gschwend J, Kuczyk MA (2015): Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Aktuelle Urologie*; 46(02):151-7.
 37. Patard J-J, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B (2002): Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *British Journal of Urology International*; 90(4):358-63.
 38. Quinn DI, Lara PN (2015): Renal-Cell Cancer — Targeting an Immune Checkpoint or Multiple Kinases. *The New England Journal of Medicine*; 373(19):1872-4.
 39. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. (2007): Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*; 356(22):2271-81.
 40. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. (2009): Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 27(22):3584-90.
 41. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK (2014): Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*; 370(18):1769-70.
 42. Zurita A, Ross J, Devine C, Chandramohan A, Wang X, Lim Z, et al. (2018): A Randomized Phase II Trial of Pazopanib vs. Temsirolimus in Patients with Advanced Clear Cell Carcinoma with Intermediate or Poor IMDC-Risk: The TEMPA Trial.
 43. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. (2009): Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 27(20):3312-8.
 44. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2017): Atlas der Krebsinzidenz und –mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: Juli 2017. [Zugriff: 16.02.2018]. URL: <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland%202017.pdf>.
 45. Zentrum für Krebsregisterdaten (2018): Datenbankabfrage: Inzidenz Nierenkarzinom - Fallzahlen in Deutschland 2014 nach Alter und Geschlecht; abgerufen am 13.01.2018, URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
 46. Zentrum für Krebsregisterdaten (2018): Datenbankabfrage: 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenzen Nierenkarzinom - Fallzahlen in Deutschland, abgerufen am 13.01.2018, URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.

47. Zentrum für Krebsregisterdaten (2018): Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz Nierenkarzinom - Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppen, abgerufen am 13.01.2018, URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
48. Zentrum für Krebsregisterdaten (2018): Datenbankabfrage: Inzidenz Nierenkarzinom - Fallzahlen in Deutschland; abgerufen am 14.01.2018, URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
49. Chow W-H, Devesa SS (2008): Contemporary Epidemiology of Renal Cell Cancer. *Cancer Journal*; 14(5):288-301.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [Zugriff: 14.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). [Zugriff: 14.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4878/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_TrG.pdf.
52. Wolff I, May M, Hoshcke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G, et al. (2016): Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. *European Journal of Surgical Oncology*; 42(5):744-50.
53. Marschner N, Staehler M, Müller L, Nusch A, Harde J, Koska M, et al. (2016): Survival of Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Routine Practice Differs From That in Clinical Trials-Analyses From the German Clinical RCC Registry. *Clin Genitourin Cancer*; 15(2):e209-e15.
54. Tanaka N, Mizuno R, Ito K, Shirotake S, Yasumizu Y, Masunaga A, et al. (2016): External Validation of the MSKCC and IMDC Risk Models in Patients Treated with Targeted Therapy as a First-line and Subsequent Second-line Treatment: A Japanese Multi-institutional Study. *Eur Urol Focus*; 2(3):303-9.
55. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2018): Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln, Stand: Januar 2018. [Zugriff: 21.02.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis_tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.
56. Destatis (2018): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. [Zugriff: 21.02.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

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 3-23 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab + Ipilimumab	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	Zyklisch: Eine Dosis Nivolumab + eine Dosis Ipilimumab alle 3 Wochen über einen Zeitraum von 12 Wochen, gefolgt von 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen	Abhängig vom Therapieschema 13 oder 24 Behandlungen, davon 4 in Kombination mit Ipilimumab	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Patienten mit intermediärem Risikoprofil	Zyklisch: Eine Dosis Bevacizumab alle 2 Wochen	26	1
		Kontinuierlich: Eine Dosis Interferon alfa-2a dreimal wöchentlich	156	1
Sunitinib	Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	Zyklisch (4/2 Schema): Eine Dosis täglich über 28 Tage, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause	224	1
Pazopanib	Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	Kontinuierlich: Eine Dosis einmal täglich	365	1
Temsirolimus	Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	Zyklisch: Eine Dosis einmal wöchentlich	52	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Tabelle 3-23 stellt die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Sunitinib, Pazopanib und Temsirolimus dar.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ipilimumab (Yervoy®) in Kombination mit Nivolumab (Opdivo®)

Basierend auf den Angaben der Fachinformation wird Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab initial in 4 Zyklen à 3 Wochen als intravenöse Infusion an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus verabreicht [1, 2]. Dabei wird zunächst Nivolumab intravenös infundiert, gefolgt von Ipilimumab. Nach der Initialtherapie erfolgt eine zweite Phase (Erhaltungstherapie) in der Nivolumab als Monotherapie intravenös infundiert wird. Abhängig vom Therapieschema von Nivolumab erfolgt die Gabe entweder alle 2 Wochen erstmalig 3 Wochen nach der letzten Dosis der Initialtherapie oder alle 4 Wochen erstmalig 6 Wochen nach der letzten Gabe von Nivolumab und Ipilimumab.

Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis der Patient die Behandlung nicht mehr verträgt [1, 2]. Da in der Fachinformation somit keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung als eine Dauertherapie betrachtet.

Bezogen auf das erste Jahr ergeben sich je nach Therapieschema 24 Zyklen (= 4 Zyklen à 3 Wochen als Kombinationstherapie und 20 Zyklen à 2 Wochen als Monotherapie) und 24 Behandlungstage (= 24 Zyklen x 1 Behandlung, wovon an 4 Behandlungstagen anschließend an die Behandlung mit Nivolumab Ipilimumab verabreicht wird) oder 13 Zyklen (= 4 Zyklen à 3 Wochen als Kombinationstherapie und 9 Zyklen à 4 Wochen als Monotherapie) und 13 Behandlungstage (= 13 Zyklen x 1 Behandlung, wovon an 4 Behandlungstagen anschließend an die Behandlung mit Nivolumab Ipilimumab verabreicht wird). Gemäß dem 4-wöchigen Monotherapieschema findet der 14. Behandlungstag in der 52. Woche des 1. Jahres statt, während die 4-wöchige Therapiepause des 14. Behandlungszyklus größtenteils in das Folgejahr fällt. Gemäß Beschlusspraxis des G-BA, nur innerhalb eines Jahres komplett abgeschlossene Behandlungszyklen zu zählen, sind hier insgesamt 13 Zyklen, dementsprechend 13 Behandlungstage anzusetzen.

Im zweiten und allen folgenden Jahren ergeben sich bei der Erhaltungstherapie mit Nivolumab je nach Therapieschema 26 Zyklen und 26 Behandlungstage bzw. 13 Zyklen und 13 Behandlungstage. Eine Behandlung mit Ipilimumab findet im zweiten oder in den folgenden Jahren nicht statt.

Ein Aufschieben oder das Aussetzen einer Dosis wird nicht betrachtet, da diese Maßnahme je nach Sicherheit und Verträglichkeit patientenindividuell erforderlich wird und somit nicht für die standardisierte Berechnung der Jahrestherapiekosten geeignet ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit Interferon alfa-2a (Roferon®-A)

Bevacizumab ist in Kombination mit Interferon alfa-2a zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom indiziert. Bevacizumab wird einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion gegeben. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer

Nebenwirkungen erfolgen [3]. Somit ergeben sich 26 Zyklen (= 365 Tage / 14 Tage) und 26 Behandlungstage (= 26 Zyklen x 1 Behandlungstag) pro Jahr.

Interferon alfa-2a soll im Rahmen der Kombinationstherapie dreimal wöchentlich subkutan verabreicht werden. Die Behandlung sollte bis zur Progression der Krankheit oder bis zu 12 Monate erfolgen [4]. Somit ergeben sich bezogen auf die maximale Behandlungsdauer von 12 Monaten 156 Behandlungstage (= 52 Wochen à 3 Behandlungen pro Woche).

Sunitinib (Sutent®)

Sunitinib ist bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms indiziert. Die Behandlung erfolgt nach dem „4/2-Schema“, d. h. Sunitinib wird einmal täglich oral über 4 aufeinanderfolgende Wochen verabreicht, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause, und umfasst somit einen kompletten Behandlungszyklus von 6 Wochen. Die Behandlung erfolgt bis zum Progress oder bis zur Unverträglichkeit [5].

Gemäß dem 4/2-Schema von 4 aufeinanderfolgenden Wochen Therapie, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause, findet der 252. Behandlungstag noch innerhalb in der 52. Woche des 1. Jahres statt, während nur die 2-wöchige Therapiepause des 9. Behandlungszyklus in das Folgejahr fällt. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich jedoch gemäß der Beschlusspraxis des G-BA, nur innerhalb eines Jahres komplett abgeschlossene Behandlungszyklen anzusetzen, abgerundet 8 Zyklen (= 52 Wochen / 6 Wochen je Zyklus) und 224 Behandlungstage (= 1 Behandlungstag über einen Zeitraum von 4 Wochen über 8 Zyklen).

Pazopanib (Votrient®)

Pazopanib ist indiziert zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Die Anwendung erfolgt einmal täglich als orale Gabe [6]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

Temsirolimus (Torisel®)

Temsirolimus ist indiziert zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 Risikofaktoren aufweisen und somit eine ungünstige Prognose haben. Die Behandlung erfolgt einmal pro Woche als intravenöse Infusion bis der Patient keinen Nutzen mehr hat oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt [7]. Somit ergeben sich bezogen auf ein Jahr 52 Zyklen und 52 Behandlungstage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-23). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab + Ipilimumab	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	Zyklisch: Eine Dosis Nivolumab + Ipilimumab alle 3 Wochen über einen Zeitraum von 12 Wochen, gefolgt von Nivolumab alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen abhängig vom Therapieschema	13 oder 24, davon jeweils 4 in Kombination mit Ipilimumab
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Patienten mit intermediärem Risikoprofil	Zyklisch: Eine Dosis Bevacizumab alle 2 Wochen	26
		Kontinuierlich: Eine Dosis Interferon alfa-2a dreimal wöchentlich	156
Sunitinib	Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	Zyklisch (4/2 Schema): Eine Dosis täglich über 28 Tage, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause	224
Pazopanib	Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	Kontinuierlich: Eine Dosis einmal täglich	365
Temsirolimus	Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	Zyklisch: Eine Dosis einmal wöchentlich	52
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-25: 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab + Ipilimumab	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	13 (Nivolumab)	240 mg Nivolumab (2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 1 Durchstechflasche à 40 mg) während der Initialtherapie gefolgt von 480 mg (4 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 2 Durchstechflasche à 40 mg)	5.280 mg Nivolumab (44 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 22 Durchstechflaschen à 40 mg ¹⁾)
		24 (Nivolumab)	240 mg Nivolumab während der Initialtherapie gefolgt von 240 mg (jeweils 2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 1 Durchstechflasche à 40 mg)	5.760 mg Nivolumab (48 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 24 Durchstechflaschen à 40 mg)
		4 (Ipilimumab)	100 mg Ipilimumab (2 Durchstechflaschen à 50 mg)	400 mg Ipilimumab (8 Durchstechflaschen à 50 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Patienten mit intermediärem Risikoprofil	26 (Bevacizumab)	800 mg Bevacizumab (2 Durchstechflaschen à 400 mg)	20.800 mg Bevacizumab (52 Durchstechflaschen à 400 mg)
		156 (Interferon alfa-2a)	9 Mio I.E. Interferon alfa-2a (1 Fertigspritze à 9 Mio. I.E.)	1.404 Mio. I.E. Interferon alfa-2a (156 Fertigspritzen à 9 Mio. I.E.)
Sunitinib	Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	224	50 mg Sunitinib (1 Hartkapsel à 50 mg)	11.200 mg Sunitinib (224 Hartkapseln à 50 mg)

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pazopanib	Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	365	800 mg Pazopanib (2 Filmtabletten à 400 mg)	292.000 mg Pazopanib (730 Filmtabletten à 400 mg)
Temsirolimus	Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	52	25 mg Temsirolimus (1 Durchstechflasche à 30 mg)	1.300 mg Temsirolimus (52 Durchstechflaschen à 30 mg)
I.E. = Internationale Einheit.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 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).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in den Fachinformationen [1-7] der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-24).

Für Wirkstoffe, deren Dosierung auf Grundlage des Körpergewichts oder der Körperoberfläche ermitteln werden, erfolgt die Berechnung der Dosis anhand der Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes von 2017 [8]. Demnach beträgt für einen Erwachsenen das durchschnittliche Körpergewicht 77 kg und die durchschnittliche Körpergröße 172 cm.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ipilimumab (Yervoy®) in Kombination mit Nivolumab (Opdivo®)

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen in Kombination mit einer empfohlenen Dosis Ipilimumab von 1 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 12 Wochen bzw. insgesamt 4 Dosen [1, 2]. Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen ergibt sich eine Gesamtdosis von 231 mg Nivolumab sowie 77 mg Ipilimumab. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie einer Durchstechflasche à 40 mg Nivolumab und 2 Durchstechflaschen à 50 mg Ipilimumab.

Im Anschluss an die 4-malige Kombinationstherapie erfolgt eine Monotherapie mit Nivolumab. Die laut Fachinformation empfohlene Dosis Nivolumab beträgt je nach Therapieschema 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen.

Bei einer anschließenden Monotherapie mit der 480 mg Dosierung ergeben sich 13 Behandlungen (4 Behandlungen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 9 Behandlungen mit Nivolumab als Monotherapie). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von insgesamt 5.244 mg Nivolumab pro Patient pro Jahr. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden 44 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 22 Durchstechflaschen à 40 mg Nivolumab benötigt.

Bei dem Therapieschema mit einer Dosierung von 240 mg ergeben sich insgesamt 24 Behandlungen (4 Behandlungen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 20 Behandlungen mit Nivolumab als Monotherapie). Dies entspricht einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 5.724 mg Nivolumab pro Patient pro Jahr. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden 48 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 24 Durchstechflaschen à 40 mg Nivolumab benötigt.

Bei 4 Behandlungen mit Ipilimumab ergibt sich im Rahmen der Kombinationstherapie ein durchschnittlicher Verbrauch von 308 mg Ipilimumab, was – unter Berücksichtigung des Verwurfs – 8 Durchstechflaschen à 50 mg pro Patient im ersten Jahr entspricht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit Interferon alfa-2a (Roferon®-A)

Die laut Fachinformation empfohlene Dosis Bevacizumab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen [3]. Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen ergibt sich eine Gesamtdosis von 770 mg Bevacizumab. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 400 mg. Bei 26 Behandlungen pro Jahr pro Patient ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 20.020 mg Bevacizumab, was – unter Berücksichtigung des Verwurfs – 52 Durchstechflaschen à 400 mg entspricht.

Bei Interferon alfa-2a beträgt die laut Fachinformation empfohlene Dosis 9 Mio. I.E. dreimal wöchentlich [4]. Dies entspricht einer Fertigspritze. Bei 156 Behandlungen pro Jahr pro Patient ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.404 Mio. I.E. Interferon alfa-2a bzw. von 156 Fertigspritzen Interferon alfa-2a.

Sunitinib (Sutent®)

Die Behandlung mit Sunitinib erfolgt laut Fachinformation nach dem „4/2-Schema“, d. h. Sunitinib wird einmal täglich oral in 4 aufeinanderfolgenden Wochen verabreicht, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause. Die empfohlene tägliche Dosierung beträgt dabei 50 mg Sunitinib, was einer Hartkapsel entspricht [5]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 11.200 mg Sunitinib. Dies entspricht 224 Hartkapseln à 50 mg.

Pazopanib (Votrient®)

Die empfohlene Dosierung laut Fachinformation beträgt 800 mg Pazopanib einmal täglich [6]. Dies entspricht 2 Filmtabletten à 400 mg. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich somit ein durchschnittlicher Verbrauch von 292.000 mg Pazopanib bzw. von 730 Filmtabletten pro Patient.

Temsirolimus (Torisel®)

Bei Temsirolimus beträgt die empfohlene Dosis 25 mg einmal pro Woche [7]. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 30 mg mit einem Verwurf von 5 mg. Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.300 mg Temsirolimus pro Patient, was – unter Berücksichtigung des Verwurfs – 52 Durchstechflaschen à 30 mg entspricht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-26: 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 + Ipilimumab	PZN: 11024601 Opdivo®, [4 ml = 40 mg] 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche AVP: 523,06 €	492,94 € [1,77 € ¹⁾ ; 28,35 € ²⁾
	PZN: 11024618 Opdivo®, [10 ml = 100 mg] 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche AVP: 1.291,17 €	1.218,52 € [1,77 € ¹⁾ ; 70,88 € ²⁾

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
	PZN: 08869134 Yervoy® [10 ml = 50 mg] 5mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche AVP: 3.957,73 €	3.733,21 € [1,77 € ¹⁾ ; 222,75 € ²⁾]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	PZN: 03159652 Avastin® [16 ml = 400 mg] 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche AVP: 1.683,06 €	1.575,25 € [1,77 € ¹⁾ , 106,04 € ²⁾]
	PZN: 08543421 Roferon®-A 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung, N3-Packung mit 30 Fertigspritzen AVP: 3.107,58 €	2.931,61 € [1,77 € ¹⁾ , 174,20 € ²⁾]
Sunitinib	PZN: 04991192 Sutent® 50 mg Hartkapseln N1-Packung mit 30 Hartkapseln AVP: 7.214,01 €	6.740,26 € [1,77 € ¹⁾ , 471,98 € ²⁾]
Pazopanib	PZN: 06431793 Votrient® 400 mg Filmtabletten N2-Packung mit 60 Filmtabletten AVP: 4.671,46 €	4.406,17 € [1,77 € ¹⁾ , 263,52 € ²⁾]
Temsirolimus	PZN: 02652474 Torisel® 30 mg/1,2 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche AVP: 1.145,08 €	1.080,52 € [1,77 € ¹⁾ , 62,79 € ²⁾]
¹⁾ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V ²⁾ Rabatt nach § 130a SGB V I.E. = Internationale Einheit		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Die Angaben in Tabelle 3-26 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6% für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.12.2018 aus der Lauer-Taxe.²

Für diese Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die Packung herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ipilimumab (Yervoy®) in Kombination mit Nivolumab (Opdivo®)

Der Apothekenabgabepreis für Nivolumab (Opdivo®) beträgt 523,06 € für die 40 mg Lösung und 1.291,17 € für die 100 mg Lösung in jeweils einer Durchstechflasche.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (28,35 €, bzw. 70,88 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 492,94 € (= 523,06 € - 28,35 € - 1,77 €) für die Infusionslösung à 40 mg,
- 1.218,52 € (= 1.291,17 € - 70,88 € - 1,77 €) für die Infusionslösung à 100 mg.

Der Apothekenabgabepreis für Ipilimumab (Yervoy®) beträgt 3.957,73 € für die 50 mg Lösung in einer Durchstechflasche.

² Der ABDA-Artikelstamm liefert in der Regel alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitestgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (222,75 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 3.733,21 € (= 3.957,73 € - 222,75 € - 1,77 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit Interferon alfa-2a (Roferon®-A)

Der Apothekenabgabepreis für Bevacizumab (Avastin®) beträgt für die 400 mg Lösung in einer Durchstechflasche 1.683,06 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach §§ 130a Abs. 1 sowie Abs. 3a SGB V (92,85 € sowie 13,19 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 1.575,25 € (= 1.683,06 € - 92,85 € - 13,19 € - 1,77 €).

Der Apothekenabgabepreis für Interferon alfa-2a (Roferon®) beträgt für die N3-Packung mit 30 Fertigspritzen mit einer Injektionslösung à 9 Mio. I.E Interferon alfa-2a 3.107,58 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (174,20 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 2.931,61 € (= 3.107,58 € - 174,20 € - 1,77 €).

Sunitinib (Sutent®)

Der Apothekenabgabepreis für Sunitinib (Sutent®) beträgt für die N1-Packung mit 30 Hartkapseln à 50 mg Sutinib 7.214,01 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach §§ 130a Abs. 1 sowie Abs. 3a SGB V (408,72 € sowie 63,26 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 6.740,26 € (= 7.214,01 € - 408,72 € - 63,26 € - 1,77 €).

Pazopanib (Votrient®)

Der Apothekenabgabepreis für Pazopanib (Votrient®) beträgt für die N2-Packung mit 60 Filmtabletten à 400 mg Pazopanib 4.671,46 €

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (263,52 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 4.406,17 € (= 4.671,46 € - 263,52 € - 1,77 €).

Temsirolimus (Torisel®)

Der Apothekenabgabepreis für Temsirolimus (Torisel®) beträgt für die 30 mg Lösung in einer Durchstechflasche 1.145,08 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (62,79 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 1.080,52 € (= 1.145,08 € - 62,79 € - 1,77 €).

3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Da die dargestellten Therapieoptionen als Dauertherapien angesehen werden (siehe Abschnitt 3.3.1), ergibt sich die Anzahl der benötigten Packungen aus der Division des Jahresdurchschnittsverbrauchs laut Tabelle 3-25 durch die Anzahl an Durchstechflaschen, Fertigspritzen, Hartkapseln oder Tabletten in der jeweiligen Packung. Dabei ist – sofern vorhanden – der Verwurf bei jeder Gabe zu berücksichtigen. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen.

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

Tabelle 3-27: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ^{a)}
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab + Ipilimumab (Therapieschema 480 mg Dosierung)	Nivolumab 40 mg, 1 Durchstechflasche	492,94 €	22 Durchstechflaschen	10.844,68 €
	Nivolumab 100 mg, 1 Durchstechflasche	1.218,52 €	44 Durchstechflaschen	53.614,88 €
	Ipilimumab 50 mg, 1 Durchstechflasche	3.733,21 €	8 Durchstechflaschen	29.865,68 €
Summe Nivolumab + Ipilimumab bei der 480 mg Dosierung				94.325,24 €
Nivolumab + Ipilimumab (Therapieschema 240 mg Dosierung)	Nivolumab 40 mg, 1 Durchstechflasche	492,94 €	24 Durchstechflaschen	11.830,56 €
	Nivolumab 100 mg, 1 Durchstechflasche	1.218,52 €	48 Durchstechflaschen	58.488,96 €
	Ipilimumab 50 mg, 1 Durchstechflasche	3.733,21 €	8 Durchstechflaschen	29.865,68 €
Summe Nivolumab + Ipilimumab bei der 240 mg Dosierung				100.185,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Bevacizumab 400 mg, 1 Durchstechflasche	1.575,25 €	52 Durchstechflaschen	81.913,00 €
	Interferon alfa-2a 9 Mio. I.E., 30 Fertigspritzen	2.931,61 €	156 Fertigspritzen (5,20 Packungen)	15.244,37 €
Summe Bevacizumab + Interferon alfa-2a				97.157,37 €
Sunitinib	Sunitinib 50 mg, 30 Hartkapseln	6.740,26 €	224 Hartkapseln (7,47 Packungen)	50.327,27 €
Pazopanib	Pazopanib 400 mg, 60 Filmtabletten	4.406,17 €	730 Filmtabletten (12,17 Packungen)	53.608,40 €
Temsirolimus	Temsirolimus 30 mg, 1 Durchstechflasche	1.080,52 €	52 Durchstechflaschen	56.187,04 €
^{a)} Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt mit der ungerundeten Packungsanzahl. I.E. = Internationale Einheit.				

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 3-28 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 3-28: 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 + Ipilimumab	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a	Patienten mit intermediärem Risikoprofil	entfällt	entfällt	entfällt
Sunitinib	Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	entfällt	entfällt	entfällt
Pazopanib	Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	entfällt	entfällt	entfällt
Temsirolimus	Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	Prämedikation mit Diphenhydramin	1x vor jeder Behandlung mit Temsirolimus	52

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

3.3.4.1 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen [9].

Zu bewertendes Arzneimittel

Ipilimumab (Yervoy®) in Kombination mit Nivolumab (Opdivo®)

Es fallen keine mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten an, welche den Leistungsbestandteilen § 4 Abs. 8 AM-NutzenV entsprechen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit Interferon alfa-2a (Roferon®-A)

Es fallen keine mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten an, welche den Leistungsbestandteilen § 4 Abs. 8 AM-NutzenV entsprechen.

Sunitinib (Sutent®)

Es fallen keine mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten an, welche den Leistungsbestandteilen § 4 Abs. 8 AM-NutzenV entsprechen.

Pazopanib (Votrient®)

Es fallen keine mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten an, welche den Leistungsbestandteilen § 4 Abs. 8 AM-NutzenV entsprechen.

Temsirolimus (Torisel®)

Laut Fachinformation sollte etwa 30 Minuten vor jeder Behandlung mit Temsirolimus eine intravenöse Prämedikation mit 25 mg bis 50 mg Diphenhydramin oder einem ähnlichen Antihistaminikum erfolgen [7]. Die Behandlung mit Temsirolimus erfolgt einmal pro Woche, dies entspricht 52 Behandlungen bzw. 52 Behandlungstagen bezogen auf ein Jahr. Somit ergeben sich – dem Behandlungsmodus von Temsirolimus folgend – 52 Behandlungen mit Diphenhydramin oder einem ähnlichen Antihistaminikum, die zusätzlich zu Lasten der GKV anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-28 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 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Temsirolimus	
Prämedikation mit Diphenhydramin	3,05 € je Behandlung (158,81 € pro Jahr)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV Leistungen pro Leistungsbestandteil werden in Tabelle 3-28 und in Tabelle 3-29 abgebildet. Die Preisabfragen für medikamentöse Leistungsbestandteile erfolgten am 15.12.2018 aus der Lauer-Taxe. Die entsprechenden Kosten pro Packung für Prä- und Begleitmedikationen stellt Tabelle 3-30 dar.

Für diese Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die kostengünstigste Packung herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

Analog zu Abschnitt 3.3.3 werden die gesetzlich vorgeschriebene Rabatte, sofern zutreffend, vom jeweiligen AVP abgezogen.

Tabelle 3-30: Prä-/Begleitmedikation und Kosten pro Anwendung

Wirkstoff	Geforderte Wirkstärke laut Fachinformation	Auf dem Markt erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Dosierung für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung	Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{a)}
Temsirolimus Prämedikation					
Diphenhydramin	25 bis 50 mg intravenös	DIMENHYDRINAT Rotexmedica 6,2 mg/ml Injektions-Lösung 5 Ampullen à 62 mg PZN: 12483305 AVP: 17,92 €	15,27 € [1,77 € ¹⁾ ; 0,88 € ²⁾]	1 x 25 bis 50 mg intravenös (1 Ampulle à 62 mg mit Verwurf)	3,05 €
^{a)} Berechnung erfolgt mit ungerundeten Werten zur besseren Nachvollziehbarkeit der Kosten in Tabelle 3-31					

Geben Sie in Tabelle 3-31 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 3-28 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-29 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-22 (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 3-31: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab + Ipilimumab	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a	Patienten mit intermediärem Risikoprofil	entfällt	entfällt	entfällt
Sunitinib	Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	entfällt	entfällt	entfällt
Pazopanib	Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	entfällt	entfällt	entfällt
Temsirolimus	Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	Prämedikation mit Diphenhydramin	158,81 € pro Jahr	55.266 € bis 167.862 €

Tabelle 3-32: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab + Ipilimumab (Therapieschema 480 mg Dosierung)	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	94.325,24 €	entfällt	94.325,24 €
Nivolumab + Ipilimumab (Therapieschema 240 mg Dosierung)	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	100.185,20 €	entfällt	100.185,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a	Patienten mit intermediärem Risikoprofil	97.157,37 €	entfällt	97.157,37 €
Sunitinib	Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	50.327,27 €	entfällt	50.327,27 €
Pazopanib	Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	53.608,40 €	entfällt	53.608,40 €
Temsirolimus	Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	56.187,04 €	158,81 €	56.345,85 €

3.3.4.2 Sonstige GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Beschlusspraxis 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.

Zur Erläuterung führt der G-BA exemplarisch im Beschluss zu Radium-223-dichlorid dazu an [10]:

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

Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.“

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe, letztmalig durch den Schiedsspruch vom 19.01.2018 rückwirkend geändert zum 01.11.2017, sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen:

- „Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig.“ Laut Fachinformation von Nivolumab [1] und Ipilimumab [2] sowie von Bevacizumab [3] wird eine aseptische Zubereitung vorgenommen. Da es sich bei genannten Präparaten um monoklonale Antikörper handelt, wird der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet (siehe Tabelle 3-33 und Tabelle 3-34).
- „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig“. Laut Fachinformation von Temsirolimus [7] wird eine aseptische Zubereitung vorgenommen. Daher wird der entsprechende pauschale Zuschlag von 81,00 € pro applikationsfertiger, zytostatikahaltiger Zubereitung abgebildet (siehe Tabelle 3-33 und Tabelle 3-34).

Tabelle 3-33: Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistungen	Kosten pro Anwendung Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit	71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung pro applikationsfertiger Einheit	81,00 €

Tabelle 3-34: Sonstige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	71,00 €	1	24	1.704,00 €
Nivolumab	71,00 €	1	13	932,00 €
Ipilimumab	71,00 €	1	4	284,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab	71,00 €	1	26	1.846,00 €
Temsirolimus	81,00 €	1	52	4.212,00 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-35 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 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-22) 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 3-35: 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 + Ipilimumab (Therapieschema 480 mg Dosierung)	Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Teilanwendungsgebiet a)	94.325,24 € ^b	166.012.422 €-168.936.505 €
	Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Teilanwendungsgebiet b)		32.825.184 €-99.701.779 €
Nivolumab + Ipilimumab (Therapieschema 240 mg Dosierung)	Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Teilanwendungsgebiet a)	100.185,20 € ^b	176.325.952 €-179.431.693 €
	Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Teilanwendungsgebiet b)		34.864.450 €-105.895.756 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Teilanwendungsgebiet a)	97.157,37 €	170.996.971 €-174.008.850 €
Sunitinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Teilanwendungsgebiet a)	50.327,27 €	88.575.995 €-90.136.141 €
	Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Teilanwendungsgebiet b)		17.513.890 €-53.195.924 €
Pazopanib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Teilanwendungsgebiet a)	53.608,40 €	94.350.784 €-96.012.644 €
Temsirolimus	Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Teilanwendungsgebiet b)	56.345,85 €	19.608.356 €-59.557.563 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Kostenspanne für Nivolumab+Ipilimumab ergibt sich aus der unterschiedlichen Anzahl der Behandlungszyklen bzw. aus der unterschiedlich langen Behandlungspause zwischen Kombinations- und Monotherapie (siehe Abschnitt 3.3.1).</p>			

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.

Die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms unterliegt seit einigen Jahren einer konstanten Entwicklung. Mit der Studie CA209-214 konnte für Erstlinienpatienten ein signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens mit Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der bisherigen Standardtherapie Sunitinib gezeigt werden (siehe Modul 4 E). Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Kombination Nivolumab+Ipilimumab künftig einen großen Stellenwert in der Erstlinientherapie haben wird.

Derzeit befinden sich jedoch weitere Substanzen und Substanzkombinationen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms kurz vor der Zulassung, im Zulassungsprozess bzw. in der klinischen Entwicklung der Phase III. Aus diesem Grund sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus wird der künftige Einsatz durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst. Zu diesen Faktoren liegen keine hinreichend belastbaren Daten vor, die das Ausmaß des Einflusses dieser Faktoren beschreiben. Eine belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Nivolumab+Ipilimumab ist aus den genannten Gründen nicht möglich.

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

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

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

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit
- Entscheidung des Patienten gegen eine Immuntherapie, wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsprofils oder der regelmäßigen Infusionsgabe. Es wird aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation, des patientenrelevanten Zusatznutzens und aufgrund des als behandelbar einzustufenden

Nebenwirkungsprofils davon ausgegangen, dass nur wenige Patienten aus diesen Gründen keine Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab erhalten werden.

- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen, wie z. B. den Einsatz einer antiangiogenen Therapie oder auch für den Einschluss in eine klinische Studie

Kontraindikationen

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

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab+Ipilimumab konnten bislang innerhalb der Zulassungsstudie CA209-214 für die Indikationen Nierenzellkarzinom gewonnen werden. In der Studie brachen 27,9 % der Patienten unter Nivolumab+Ipilimumab die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (siehe Modul 4 E, Abschnitt 4.3.1.3.1.7). Die Gesamtrate der Therapieabbrüche lag bei 76,6 %, wobei der häufigste Grund für das Beenden der Therapie die Krankheitsprogression war [11].

Versorgungssituation mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Die bisher verfügbaren Therapieoptionen für nicht-vorbehandelte Patienten sind Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Temsirolimus, Sorafenib, Interferon alfa-2a, Interleukin-2, Tivozanib und Cabozantinib. Von diesen werden insbesondere Sunitinib und Pazopanib sowie Bevacizumab+Interferon alfa-2a (nur für Patienten mit intermediärem Risikoprofil) und Temsirolimus (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) empfohlen [12-18]. Eine Auswertung des iOMEDICO-Registers aus dem Jahre 2014 zeigt, dass die Standardtherapien bei Erstlinienpatienten bislang Sunitinib und Pazopanib darstellen [19]. Aufgrund der nachgewiesenen Überlegenheit von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib ist zu erwarten, dass Nivolumab+Ipilimumab künftig sowohl Sunitinib als auch Pazopanib, welches als vergleichbar mit Sunitinib gilt, als Standardtherapie bei Erstlinienpatienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil ablösen wird. Die Entscheidung für Nivolumab+Ipilimumab wird sich dabei an der Frage ausrichten, ob diese Patienten für eine Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab in Frage kommen.

Die Standardtherapien zur Behandlung von Patienten nach antiangiogener Vortherapie, welche bislang die größte vorbehandelte Patientenpopulation darstellen, sind gemäß Leitlinien Nivolumab und Cabozantinib, als weitere Alternativen stehen Lenvatinib+Everolimus, Everolimus, Axitinib, Pazopanib und Sorafenib zur Verfügung [12-18]. Es ist davon auszugehen, dass künftig die Gruppe der Patienten mit einer Vortherapie mit Nivolumab+Ipilimumab wachsen wird. Diese Patienten werden höchstwahrscheinlich nach einem Progress keine weitere Therapie mit Nivolumab erhalten, so dass sich die

Verordnungsanteile von Nivolumab in der Folgetherapie aufgrund der künftigen Bedeutung von Nivolumab+Ipilimumab in der Erstlinientherapie vermutlich reduzieren werden.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es wird erwartet, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die überwiegende Mehrheit der Patienten ihre Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab im ambulanten Bereich (uro-onkologisch tätige Praxen oder Klinikambulanzen) erhalten wird. Es wird davon ausgegangen, dass Nivolumab+Ipilimumab 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+Ipilimumab im stationären Versorgungsbereich wird daher in diesem Dossier als vernachlässigbar eingeschätzt.

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

Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab+Ipilimumab derzeit nicht möglich. BMS geht jedoch davon aus, dass eine Mehrheit der Erstlinienpatienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil künftig Nivolumab+Ipilimumab 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.

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

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt worden.

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 15.12.2018) festgestellt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe zurückgegriffen. Die Kosten für die Prämedikation wurden ebenfalls durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 15.12.2018) festgestellt.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 15.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb (2011): YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 15.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Roche (2005): Avastin® Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Roche (1999): Roferon®-A; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Pfizer (2006): SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 28.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Novartis (2010): Votrient® 200 mg/ 400 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Pfizer (2007): Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

8. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. [Zugriff: 26.11.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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). [Zugriff: 21.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_BAnz.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Radium-223-dichlorid. [Zugriff: 02.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2007/2014-06-19_AM-RL-XII_Radium-223_2014-01-01-D-094_BAnz.pdf.
11. Bristol-Myers Squibb (2017): Final Clinical Study Report for Study CA209214: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma; Report Date: 21-Sept-2017.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2017): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL. [Zugriff: 05.11.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html>.
13. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2018): Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) ICD-10 C64.-, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>.
14. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. (2016): Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 27(suppl 5):v58-v68.
15. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. (2018): EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018. In: *European Association of Urology Guidelines 2018 Edition*. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office.
16. Hotte S, Brown J, Canil C, Emmenegger C, Walker-Dilks C, Winquist E (2017): The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: updated guideline 2017. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2017, May 16. Program in Evidence-Based Care Evidence Summary No.: 3-8.4 Version 2. [Zugriff: 14.11.2017]. URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/38226>.
17. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. (2017): Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*; 15(6):804-34.

18. Benahmed N, Robays J, Stordeur S, Gil T, Joniau S, Lumen N, et al. (2015): Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up. [Zugriff: 16.11.2017]. URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_253_Renal_cancer_Report%20%282%29.pdf.
19. Goebell PJ, Müller L, Hübner A, Lück A, Koska M, Marschner N (2014): Behandlungsrealität von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in Deutschland: Daten aus dem RCC-Register. Düsseldorf.

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 Ipilimumab [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

[...]

YERVOY in Kombination mit Nivolumab

[...]

Nierenzellkarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Ipilimumab in Kombination mit 3 mg/kg Nivolumab, die alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen intravenös infundiert wird. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen intravenös infundiert wird wie in Tabelle 2 dargestellt. In der Monotherapie-Phase sollte die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle 2 Wochen gegeben werden, oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 480 mg alle 4 Wochen gegeben werden.

Tabelle 2: Empfohlene Dosierungen und Infusionszeiten zur intravenösen Verabreichung von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab		
	Kombinationsphase, alle 3 Wochen für 4 Dosierungszyklen	Monotherapiephase
Nivolumab	3 mg/kg über 30 Minuten	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Ipilimumab	1 mg/kg über 30 Minuten	-

Die Behandlung mit YERVOY in Kombination mit Nivolumab sollte für die 4 Dosen der Kombinationstherapie fortgesetzt werden, solange der klinische 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 YERVOY in Kombination mit Nivolumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.

Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von YERVOY müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests (LFTs) als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Zusätzlich müssen die Patienten während der Behandlung mit YERVOY auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen einschließlich Diarrhoe und Kolitis untersucht werden (siehe Tabellen 3A, 3B und Abschnitt 4.4).

Kinder unter 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Dauerhafter Behandlungsabbruch oder das Aufschieben von Dosen

Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen kann das Aufschieben einer Dosis oder einen dauerhaften Abbruch der Behandlung mit YERVOY und die Einleitung einer Therapie mit systemischen hochdosierten Corticosteroiden erfordern. In einigen Fällen kann eine zusätzliche Therapie mit anderen Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Die Richtlinien für einen permanenten Abbruch oder das Aufschieben von Dosen sind in den Tabellen 3A und 3B für YERVOY als Monotherapie und in Tabelle 3C für YERVOY in Kombination mit Nivolumab oder Verabreichung der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie), welche der Kombinationsphase folgt, aufgeführt. Detaillierte Empfehlungen für die Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 3A: Wann muss YERVOY als Monotherapie dauerhaft abgesetzt werden?	
Setzen Sie YERVOY dauerhaft ab, wenn Patienten folgende Nebenwirkungen aufweisen. Die Behandlung dieser Nebenwirkungen kann auch eine systemische hochdosierte Corticosteroidtherapie erfordern, wenn es sich dabei nachweislich oder mutmaßlich um immunvermittelte Nebenwirkungen handelt (für detaillierte Behandlungsrichtlinien siehe Abschnitt 4.4).	
Schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung	NCI-CTCAE v4 Grad^a
Gastrointestinal: Schwerwiegende Symptome (Bauchschmerzen, starke Diarrhö oder signifikante Änderungen der Anzahl Stuhlgänge, Blut im Stuhl, gastrointestinale Hämorrhagie, gastrointestinale Perforation)	<ul style="list-style-type: none"> Diarrhö oder Kolitis von Grad 3 oder 4
Hepatisch: Schwerwiegende Erhöhungen der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder des Gesamtbilirubins oder Symptome einer Hepatotoxizität	<ul style="list-style-type: none"> Erhöhungen von AST, ALT oder Gesamtbilirubin von Grad 3 oder 4
Haut: Lebensbedrohliche Hautausschläge (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse) oder starker großflächiger	<ul style="list-style-type: none"> Hautausschlag von Grad 4 oder Pruritus von Grad 3

Pruritus, der die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt oder eine medizinische Intervention erfordert	
Neurologisch: Neudiagnose oder Verschlimmerung einer schweren sensorischen oder motorischen Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> • Sensorische oder motorische Neuropathie von Grad 3 oder 4
Sonstige Organsysteme^b: (z. B. Nephritis, Pneumonitis, Pankreatitis, nicht-infektiöse Myokarditis)	<ul style="list-style-type: none"> • Immunvermittelte Nebenwirkungen \geq Grad 3^c • Immunvermittelte Augenerkrankungen \geq Grad 2, die NICHT auf eine topische immunsuppressive Therapie ansprechen
<p>^a Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).</p> <p>^b Alle anderen Nebenwirkungen, die nachweislich oder mutmaßlich als immunvermittelt angesehen werden, sollten gemäß CTCAE eingestuft werden. Die Entscheidung für oder gegen einen Abbruch der Therapie mit YERVOY sollte vom Schweregrad der Nebenwirkungen abhängig gemacht werden.</p> <p>^c Patienten mit schwerer Endokrinopathie (Grad 3/4), die mit einer Hormonersatztherapie kontrolliert wird, können die Therapie fortsetzen.</p>	

Tabelle 3B: Wann sollte eine Dosis von YERVOY als Monotherapie aufgeschoben werden?	
Schieben Sie eine YERVOY-Dosis^a bei Patienten mit folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen auf. Für detaillierte Behandlungsrichtlinien siehe Abschnitt 4.4.	
<u>Leichte bis mäßige immunvermittelte Nebenwirkungen</u>	Maßnahme
Gastrointestinal: Mäßige Diarrhö oder Kolitis, die entweder nicht medizinisch beherrschbar sind oder andauern (5 – 7 Tage) oder wieder auftreten	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dosis aufschieben, bis die Nebenwirkung auf Grad 1 oder Grad 0 (oder zum Ausgangswert) zurückgegangen ist. 2. Falls Rückgang eintritt, Therapie wieder aufnehmen.^d 3. Falls kein Rückgang eintritt, weiterhin Dosen bis zum Abklingen der Symptome aufschieben und danach die Behandlung weiterführen.^d 4. YERVOY absetzen, falls der Rückgang auf Grad 1 oder Grad 0 (oder auf den Ausgangswert) nicht erfolgt.
Hepatisch: Erhöhungen von AST, ALT oder Gesamtbilirubin von Grad 2	
Haut: Mäßiger bis schwerer (Grad 3) ^b Hautausschlag oder großflächiger/starker Pruritus (Grad 2), unabhängig von der Ätiologie	
Endokrin: Schwere Nebenwirkungen an den endokrinen Drüsen wie Hypophysitis und Thyreoiditis, die mit einer Hormonersatztherapie oder einer hochdosierten immunsupprimierenden Therapie nicht adäquat kontrolliert werden können	
Neurologisch: Mäßige (Grad 2) ^b ungeklärte motorische Neuropathie, Muskelschwäche oder sensorische Neuropathie (über mehr als 4 Tage)	
Sonstige mäßige Nebenwirkungen^c	
<p>^a Es wird keine Dosisreduktion von YERVOY empfohlen.</p> <p>^b Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).</p> <p>^c Alle Nebenwirkungen anderer Organsysteme, die als immunvermittelt gelten, sollten gemäß CTCAE eingestuft werden. Die Entscheidung für oder gegen das Aufschieben einer geplanten YERVOY-Dosis sollte vom Schweregrad der Nebenwirkungen abhängig gemacht werden.</p> <p>^d Bis zur Gabe aller 4 Dosen oder 16 Wochen nach der ersten Dosis, je nachdem, was zuerst eintritt.</p>	

Tabelle 3C: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für YERVOY in Kombination mit Nivolumab oder Verabreichung der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie), welche der Kombinationsbehandlung folgt		
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
	Grad3 oder 4 Diarrhö oder Kolitis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben, bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO 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	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 3 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Tabelle 3C: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für YERVOY in Kombination mit Nivolumab oder Verabreichung der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie), welche der Kombinationsbehandlung folgt		
Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)		
a Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab, sollte eine Diarrhö oder Kolitis vom Grad 3 während der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie) nach der Kombinationstherapie auftreten.		
b Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.		

YERVOY in Kombination mit Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

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

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

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es stehen nur sehr begrenzt Daten zur Verfügung. YERVOY sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht verwendet werden

Ältere Menschen

Zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten (< 65 Jahre) wurden keine allgemeinen Unterschiede im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit festgestellt. Daten von Erstlinien-RCC-Patienten ab 75 Jahren sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zu ziehen (siehe Abschnitt 5.1). In dieser Patientengruppe ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1)

Eingeschränkte Nierenfunktion

Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Auf der Grundlage von Daten zur Populationspharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Basierend auf populationspharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei

Patienten mit Transaminasewerten $\geq 5 \times \text{ULN}$ oder Bilirubinwerten $> 3 \times \text{ULN}$ zu Therapiebeginn muss YERVOY mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

YERVOY ist zur intravenösen Anwendung. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 30 oder 90 Minuten, abhängig von der Dosis.

YERVOY kann unverdünnt oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke in einer Konzentration zwischen 1 und 4 mg/ml verdünnt intravenös verabreicht werden.

YERVOY darf nicht durch intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

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

Anweisungen zur Herstellung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Wenn Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab angewendet wird, lesen Sie die Fachinformation von Nivolumab bevor Sie mit der Behandlung beginnen. Für weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Nivolumab-Behandlung, lesen Sie in der Nivolumab-Fachinformation nach. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroidbehandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab traten im Vergleich zu Nivolumab als Monotherapie bei höheren Häufigkeiten immunbedingte Nebenwirkungen auf.

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

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

Immunvermittelte Reaktionen

Ipilimumab wird mit entzündlichen Nebenwirkungen aufgrund einer erhöhten oder übermäßigen Immunaktivität (immunvermittelte Nebenwirkungen) in Verbindung gebracht, die wahrscheinlich auf den Wirkungsmechanismus des Präparats zurückzuführen sind. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein können, können Verdauungstrakt, Leber, Haut, Nervensystem, endokrines System oder andere Organsysteme betreffen. Obwohl die meisten

immunvermittelten Nebenwirkungen während der Induktionsphase auftraten, wurde auch Monate nach der letzten Ipilimumab-Dosis über deren Auftreten berichtet. Solange keine andere Ursache ermittelt wurde, müssen Diarrhoe, erhöhte Stuhlfrequenz, blutiger Stuhl, LFT-Erhöhungen, Hautausschlag und Endokrinopathie als immunvermittelt und als im Zusammenhang mit Ipilimumab stehend betrachtet werden. Eine frühzeitige Diagnose und adäquate Behandlung sind von entscheidender Bedeutung, um das Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen zu minimieren.

Eine systemische hochdosierte Therapie mit Corticosteroiden zusammen mit oder ohne andere Immunsuppressiva kann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich sein.

Spezifische Richtlinien für Ipilimumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind im Folgenden für die Monotherapie und die Kombinationstherapie mit Nivolumab aufgeführt.

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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und die Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, welche infolge der Kombinationstherapie aufgetreten sind, 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 Ipilimumab in Kombination 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.

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

Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen

Ipilimumab als Monotherapie

Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert. In klinischen Studien wurde über Todesfälle aufgrund gastrointestinaler Perforation berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die in einer Phase-III-Studie beim fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom (MDX010-20, siehe Abschnitt 5.1) Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten schwerer oder tödlicher (Grad 3-5) immunvermittelter gastrointestinaler Nebenwirkungen im Median 8 Wochen (Bereich 5 bis 13 Wochen) ab Therapiebeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome in den meisten Fällen (90%) innerhalb eines medianen Zeitraums von 4 Wochen (Bereich 0,6 bis 22 Wochen) nach Beginn der Behandlung zurück (definiert als Verbesserung zu leichten Symptomen [Grad 1] oder weniger oder zum Schweregrad bei Behandlungsbeginn).

Patienten müssen sorgfältig auf gastrointestinale Symptome überwacht werden, die auf eine immunvermittelte Kolitis oder gastrointestinale Perforation hinweisen können. Dazu können Diarrhoe, eine verstärkte Darmtätigkeit, Bauchschmerzen oder Hämatochezie mit oder ohne Fieber zählen. In klinischen Studien war die immunvermittelte Kolitis mit nachweisbaren entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut mit oder ohne Ulzeration und einer lymphozytären und neutrophilen Infiltration assoziiert. Nach Markteinführung wurden Fälle von Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen bzw.

Reaktivierung des Virus bei Patienten mit einer gegenüber Kortikosteroiden refraktären Kolitis gemeldet. Bei Auftreten von Diarrhoe oder Kolitis sollten Stuhlproben auf Infektionen untersucht werden, um Infektionen oder andere Ursachen auszuschließen.

Behandlungsempfehlungen für Diarrhoe oder Kolitis basieren auf dem Schweregrad der Symptome (gemäß der NCI-CTCAE v4 Klassifizierung des Schweregrads). Patienten mit leichter bis mäßiger (Grad 1 oder 2) Diarrhoe (Steigerung um bis zu 6 Stuhlgänge pro Tag) oder Verdacht auf leichte bis mäßige Kolitis (z. B. Bauchschmerzen oder Blut im Stuhl) können weiter mit Ipilimumab behandelt werden. Es empfiehlt sich eine Behandlung der Symptome (z. B. Loperamid, Flüssigkeitsersatz) und eine sorgfältige Beobachtung. Wenn leichte bis mäßige Symptome erneut auftreten oder über 5-7 Tage andauern, sollte die nächste geplante Dosis Ipilimumab aufgeschoben und eine Corticosteroidtherapie (z. B. Prednison 1 mg/kg oral einmal täglich oder ein entsprechender Wirkstoff) eingeleitet werden. Wenn eine Rückbildung auf Grad 0 bis 1 oder bis zum Ausgangswert erreicht wird, kann die Therapie mit Ipilimumab wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) Diarrhoe oder Kolitis muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und es sollte unverzüglich eine systemische, hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie eingeleitet werden (in klinischen Studien wurde Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag eingesetzt). Sobald die Diarrhoe und die anderen Symptome unter Kontrolle sind, sollte das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes eingeleitet werden. In klinischen Studien führte ein rasches Ausschleichen (über einen Zeitraum von < 1 Monat) bei einigen Patienten zu einem erneuten Auftreten der Diarrhoe bzw. Kolitis. Patienten müssen auf Anzeichen einer gastrointestinalen Perforation oder Peritonitis untersucht werden.

Die Erfahrungen aus klinischen Studien zur Behandlung einer gegenüber Corticosteroiden refraktären Diarrhoe oder Kolitis sind begrenzt. Die Zugabe eines alternativen Immunsuppressivums zum Corticosteroidregime sollte bei der gegenüber Corticosteroiden refraktären Kolitis erwogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind (einschließlich Zytomegalievirus-Infektion/-Reaktivierung, abgeklärt mit viraler PCR in der Biopsie, und andere virale, bakterielle und parasitäre Ursachen). In klinischen Studien wurde, sofern nicht kontraindiziert, eine Einzeldosis Infliximab 5 mg/kg zugegeben. Infliximab darf jedoch nicht bei Verdacht auf gastrointestinale Perforation oder Sepsis eingesetzt werden (siehe in der Fachinformation von Infliximab).

Immunvermittelte Kolitis

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

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

Bei Diarrhoe oder Kolitis von Grad 4 muss Ipilimumab in Kombination mit 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.

Eine Diarrhoe oder Kolitis von Grad 3, die bei Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab auftritt, erfordert ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung und die Initiierung von Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent.

Bei Diarrhoe oder Kolitis von Grad 2 sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben werden. Bei anhaltender Diarrhoe oder Kolitis 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 Ipilimumab in Kombination 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

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

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

Bei (symptomatischer) Pneumonitis von Grad 2 muss Ipilimumab in Kombination 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 Ipilimumab in Kombination 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 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Hepatotoxizität

Ipilimumab als Monotherapie

Ipilimumab wird mit schwerwiegenden immunvermittelten Hepatotoxizitäten in Zusammenhang gebracht. In klinischen Studien wurde über Todesfälle infolge von Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, lag der Zeitraum bis zum Ausbruch mäßiger bis schwerer oder tödlicher (Grad 2-5) immunvermittelter Hepatotoxizitäten zwischen 3 und 9 Wochen ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome innerhalb eines Zeitraums von 0,7 bis 2 Wochen zurück.

Die Lebertransaminase- und Bilirubinwerte müssen vor Verabreichung jeder Ipilimumab-Dosis bewertet werden, da frühzeitige Veränderungen der Laborwerte auf eine beginnende immunvermittelte Hepatitis hinweisen können (siehe Abschnitt 4.2). LFT-Erhöhungen können auch ohne klinische Symptome auftreten. Eine Erhöhung der AST und ALT oder des Gesamtbilirubins sollte untersucht werden, um andere Ursachen eines Leberschadens wie Infektionen, Tumorprogression oder Begleitmedikation auszuschließen, und bis zum Rückgang der Symptome beobachtet werden. Leberbiopsien von Patienten mit immunvermittelten Hepatotoxizitäten zeigten Hinweise auf eine akute Entzündungsreaktion (Neutrophile, Lymphozyten und Makrophagen).

Bei Patienten mit einer Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins von Grad 2, sollte die nächste geplante Ipilimumab-Dosis aufgeschoben werden; LFTs müssen bis zur Normalisierung überwacht werden. Bei Verbesserung kann die Ipilimumab-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer Transaminase- oder Gesamtbilirubinerhöhung von Grad 3 oder 4, muss die Therapie dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2), und es sollte unverzüglich eine systemische, hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie (z. B. mit Methylprednisolon 2 mg/kg täglich oder einem entsprechenden Wirkstoff) eingeleitet werden. In diesem Fall müssen die LFTs bis zur Normalisierung kontrolliert werden. Sobald die Symptome abgeklungen sind und die LFTs eine anhaltende Verbesserung aufweisen oder auf Normalwerte zurückgegangen sind, sollte das

Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen. LFT-Erhöhungen während der Ausschleichphase können durch Erhöhung der Corticosteroiddosis und langsames Ausschleichen behandelt werden.

Bei Patienten mit signifikanten LFT-Erhöhungen, die sich als refraktär gegenüber einer Corticosteroidtherapie erweisen, kann die Zugabe von anderen Immunsuppressiva zum Corticosteroidregime in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die auf die Corticosteroidtherapie nicht ansprechen oder bei denen es während des Ausschleichens des Corticosteroids zu einer LFT-Erhöhung kam, die nicht auf eine Erhöhung der Corticosteroiddosis ansprach, wurde in klinischen Studien Mycophenolat-Mofetil eingesetzt (siehe Fachinformation von Mycophenolat-Mofetil).

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Unter Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab wurden Fälle von schwerer Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ätiologien sind auszuschließen.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins von Grad 3 oder 4 muss Ipilimumab in Kombination mit 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 von Grad 2 sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination 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 Ipilimumab in Kombination 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Vorsicht ist geboten, wenn Ipilimumab als Monotherapie oder Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab bei Patienten angewendet werden soll, bei denen zuvor während einer früheren immunstimulierenden Krebsbehandlung schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen der Haut aufgetreten sind.

Ipilimumab als Monotherapie

Ipilimumab wird mit schwerwiegenden Nebenwirkungen der Haut in Verbindung gebracht, die immunvermittelt sein könnten. Es wurden seltene Fälle von toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)) beobachtet, einige mit tödlichem Ausgang. Außerdem wurden auch seltene Fälle von Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms = DRESS) in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

DRESS tritt in Form eines Hautausschlags mit Eosinophilie in Verbindung mit einem oder mehreren der folgenden Symptome auf: Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtssödem und Beteiligung der inneren Organe (Leber, Niere, Lunge). DRESS kann eine lange Latenzzeit (2 bis 8 Wochen) zwischen Arzneimittelexposition und Auftreten der Krankheit haben.

Durch Ipilimumab induzierter Hautausschlag und Pruritus waren überwiegend leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2) und sprachen auf eine symptomatische Behandlung an. Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, betrug der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis schwerer oder tödlicher (Grad 2-5) Nebenwirkungen der Haut im Median 3 Wochen (Bereich 0,9-16 Wochen) ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien

gingen die Symptome in den meisten Fällen (87%) innerhalb eines medianen Zeitraums von 5 Wochen nach Therapiebeginn zurück (Bereich 0,6 bis 29 Wochen).

Durch Ipilimumab induzierter Hautausschlag und Pruritus sollten je nach Schweregrad behandelt werden. Patienten mit einem leichten bis mäßigen (Grad 1 oder 2) Hautausschlag können weiter mit Ipilimumab behandelt werden. Zusätzlich sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen (z. B. mit Antihistaminika). Bei leichtem bis mäßigem Ausschlag oder leichtem Pruritus, der 1 bis 2 Wochen anhält und auf topische Corticosteroide nicht anspricht, sollte eine orale Corticosteroidtherapie eingeleitet werden (z. B. mit Prednison 1 mg/kg einmal täglich oder einem gleichwertigen Wirkstoff).

Bei Patienten mit einem schweren (Grad 3) Hautausschlag sollte die nächste geplante Ipilimumab-Dosis aufgeschoben werden. Wenn sich die anfänglichen Symptome bis zu einem leichten Stadium verbessert haben (Grad 1) oder abgeklungen sind, kann die Ipilimumab-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einem sehr schweren (Grad 4) Hautausschlag oder schwerem (Grad 3) Pruritus muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2), und unverzüglich eine systemische, hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie (z. B. mit Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden. Sobald der Ausschlag oder Pruritus unter Kontrolle ist, sollte nach klinischem Ermessen das Ausschleichen des Corticosteroids eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen.

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Unter Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab wurden schwere Hautausschläge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab sollte bei Hautausschlag von Grad 3 aufgeschoben und bei Hautausschlag von 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte neurologische Nebenwirkungen

Ipilimumab als Monotherapie

Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten neurologischen Nebenwirkungen assoziiert. In klinischen Studien wurde über Todesfälle durch das Guillain-Barré-Syndrom berichtet. Myasthenia gravis-ähnliche Symptome wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten können Muskelschwäche aufweisen. Zudem können sensorische Neuropathien auftreten.

Eine ungeklärte motorische Neuropathie, Muskelschwäche oder sensorische Neuropathie von > 4 Tagen muss abgeklärt und nichtentzündliche Ursachen wie Krankheitsprogression, Infektionen, metabolisches Syndrom und Begleitmedikation sollten ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit mäßiger (Grad 2) Neuropathie (motorisch, mit oder ohne sensorischer Störung), die vermutlich auf Ipilimumab zurückzuführen ist, sollte die nächste geplante Dosis aufgeschoben werden. Wenn sich die neurologischen Symptome wieder zum ursprünglichen Zustand zurückgebildet haben, kann der Patient die Ipilimumab-Therapie wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) sensorischer Neuropathie, die vermutlich auf Ipilimumab zurückzuführen ist, muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen gemäß den geltenden Richtlinien zur Behandlung der sensorischen Neuropathie behandelt

werden und eine Behandlung mit intravenösen Corticosteroiden (z. B. Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag) sollte unverzüglich eingeleitet werden.

Fortschreitende Anzeichen einer motorischen Neuropathie müssen als immunvermittelt betrachtet und entsprechend behandelt werden. Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) motorischer Neuropathie muss Ipilimumab, unabhängig von der Ursache, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

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

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum von Grad 4 muss Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden 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 von Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und eine 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 Ipilimumab in Kombination 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathie

Ipilimumab als Monotherapie

Ipilimumab kann eine Entzündung der Organe des endokrinen Systems verursachen, was sich als Hypophysitis, Hypopituitarismus, Nebenniereninsuffizienz und Hypothyreose manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). Patienten können unspezifische Symptome aufweisen, die anderen Ursachen wie Hirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung ähneln können. Zu den häufigsten Beschwerden gehören Kopfschmerzen und Müdigkeit. Die Symptome können aber auch Gesichtsfeldausfälle, Verhaltensänderungen, Elektrolytstörungen und Hypotonie umfassen. Eine Nebennierenkrise muss als Ursache der Symptome des Patienten ausgeschlossen werden. Die klinischen Erfahrungen mit einer Ipilimumab-assoziierten Endokrinopathie sind begrenzt.

Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, lag der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis sehr schwerer (Grad 2-4) immunvermittelter Endokrinopathien zwischen 7 und fast 20 Wochen ab Behandlungsbeginn. Die in klinischen Studien beobachteten Fälle immunvermittelter Endokrinopathien konnten in der Regel durch eine immunsuppressive Therapie und Hormonersatztherapie kontrolliert werden

Sollten Anzeichen einer akuten Nebennierenkrise auftreten, wie z. B. schwere Dehydratation, Hypotonie oder Schock, empfiehlt sich die sofortige intravenöse Verabreichung von Corticosteroiden mit mineralcorticoider Wirkung. Zudem muss das Vorliegen einer Sepsis oder Infektionen abgeklärt werden. Wenn Anzeichen für eine Nebenniereninsuffizienz, jedoch nicht für eine akute Nebennierenkrise, bestehen, sollten weitere Untersuchungen einschließlich Labortests und bildgebender Verfahren in Betracht gezogen werden. Bevor eine Corticosteroidtherapie eingeleitet wird, kann eine Auswertung der Laborergebnisse zur Einstufung der endokrinen Funktion durchgeführt werden. Wenn die bildgebende Hypophysendiagnostik oder Labortests der endokrinen Funktion Auffälligkeiten ergeben, empfiehlt sich

eine kurze hochdosierte Corticosteroidtherapie (z. B. mit Dexamethason 4 mg alle 6 Stunden oder einem entsprechenden Wirkstoff), um die Entzündung der betroffenen Drüse zu behandeln. Die nächste geplante Ipilimumab-Dosis sollte zudem aufgeschoben werden (siehe Abschnitt 4.2). Derzeit ist noch unbekannt, ob die Corticosteroidtherapie die Drüsenfunktion wiederherstellt. Zusätzlich sollte eine geeignete Hormonersatztherapie eingeleitet werden. Diese kann langfristig erforderlich sein.

Sobald die Symptome und Veränderungen der Laborwerte unter Kontrolle sind und sich eine sichtbare Verbesserung des Allgemeinzustands des Patienten zeigt, kann die Behandlung mit Ipilimumab wieder aufgenommen und das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen.

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Unter Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab 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, 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden.

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

Bei symptomatischem Diabetes sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden.

Infusionsreaktionen

Ipilimumab als Monotherapie und in Kombination mit Nivolumab

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Ipilimumab als Monotherapie

Folgende, vermutlich immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die in der Studie MDX010-20 mit Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie behandelt wurden: Uveitis, Eosinophilie, Lipaseerhöhung und Glomerulonephritis. Weiter wurden bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 mit Ipilimumab 3 mg/kg + gp100-Peptid-Vakzine behandelt wurden, Iritis, hämolytische Anämie, Amylaseerhöhungen, multiples Organversagen und Pneumonitis beobachtet. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Sollten diese Ereignisse schwerwiegend (Grad 3 oder 4) sein, kann eine unverzügliche systemische hochdosierte Corticosteroidtherapie und ein Abbruch der Behandlung mit Ipilimumab erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Bei Uveitis, Iritis oder Episkleritis im Zusammenhang mit Ipilimumab ist eine topische Behandlung mit corticosteroidhaltigen Augentropfen angezeigt.

Ipilimumab als Monotherapie oder in Kombination mit einem PD-1 oder PD-L1-Inhibitor

Hämophagozytische Histiozytose wurde in Verbindung mit der Ipilimumab-Behandlung berichtet. Diese Nebenwirkung sprach meistens gut auf eine Behandlung mit Corticosteroiden an. Die meisten berichteten Fälle sind nach vorheriger oder bei gleichzeitiger Behandlung mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor aufgetreten. Wenn Ipilimumab nach oder in Kombination mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor gegeben wird, sollte Vorsicht angezeigt sein.

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1% der in klinischen Studien mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab behandelten Patienten dosis- und tumorartenübergreifend berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, myasthenes Syndrom, aseptische Meningitis, Enzephalitis, Gastritis, Sarkoidose, Duodenitis, Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt

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

In seltenen Fällen wurde Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) mit Ipilimumab in Kombination 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Nierenzellkarzinom

Patienten, die Hirnmetastasen in ihrer medizinischen Vorgeschichte hatten oder aktuell Hirnmetastasen haben, Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder bei denen medizinische Bedingungen vorliegen, die eine systemische Immunsuppression erfordern, wurden von den klinischen Studien mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1). Da keine weiteren Daten vorliegen, sollte Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung

Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte (außer Vitiligo und angemessen kontrollierten endokrinen Fehlfunktionen wie Hypothyreose) sowie Patienten, die eine systemische Immunsuppression wegen einer bestehenden Autoimmunerkrankung oder zum Erhalt eines transplantierten Organs benötigen, wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Ipilimumab ist ein Verstärker der T-Zellfunktion, der die Immunantwort aktiviert (siehe Abschnitt 5.1) und sich störend auf die immunsupprimierende Therapie auswirken kann, was zur Exazerbation der zugrundeliegenden Erkrankung oder einem erhöhten Risiko einer Transplantatabstoßung führen kann. Ipilimumab sollte bei Patienten mit schweren aktiven Autoimmunerkrankungen, bei denen eine weitere Immunaktivierung möglicherweise lebensgefährlich sein kann, vermieden werden. Bei anderen Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte sollte Ipilimumab mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des individuellen klinischen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Dieses Arzneimittel enthält pro ml 0,1 mmol (oder 2,30 mg) Natrium. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

Gleichzeitige Anwendung von Vemurafenib

In einer Phase-I-Studie wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Ipilimumab (3 mg/kg) und Vemurafenib (960 mg zweimal täglich oder 720 mg zweimal täglich) asymptotische Grad 3 Erhöhungen von Transaminasen (ALT/AST mehr als 5-fach über dem Normwert) und Bilirubin (Gesamtbilirubin mehr als 3-fach über dem Normwert) berichtet. Aufgrund dieser vorläufigen Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Ipilimumab und Vemurafenib nicht empfohlen.

Sequenzielle Anwendung von Vemurafenib

In einer Phase-II-Studie zeigten Patienten mit BRAF-mutiertem metastasiertem Melanom bei sequenzieller Anwendung von Vemurafenib gefolgt von 10 mg/kg Ipilimumab eine höhere Inzidenz von

Grad 3+ Nebenwirkungen der Haut als bei einer alleinigen Ipilimumab-Behandlung. Vorsicht ist angezeigt, wenn Ipilimumab nach einer vorherigen Vemurafenib-Behandlung angewendet wird.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit der Anwendung von Ipilimumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren vor, jedoch keine Langzeitdaten.

Es liegen nur sehr begrenzte Daten bei Kindern unter 12 Jahren vor. Deswegen sollte Ipilimumab bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Ipilimumab-Monotherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter, sind die Ärzte dazu angehalten, in Anbetracht der begrenzten verfügbaren Daten, des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Ipilimumab-Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen, jeden Patienten sorgfältig individuell einzuschätzen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ipilimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der nicht mithilfe von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut wird.

Eine Wechselwirkungsstudie mit Ipilimumab, angewendet bei Erwachsenen als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel/Carboplatin) wurde bei Patienten mit behandlungsnaivem fortgeschrittenem Melanom zur Ermittlung der Wechselwirkung mit CYP-Isoenzymen (insbesondere CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 und CYP3A4) durchgeführt. Zwischen Ipilimumab und Paclitaxel/Carboplatin, Dacarbazin oder seinem Metaboliten, 5 Aminoimidazol 4 carboxamid (AIC) wurde keine klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung beobachtet.

Sonstige Wechselwirkungen

Corticosteroide

Die Verwendung systemischer Corticosteroide vor dem Behandlungsbeginn mit Ipilimumab sollte vermieden werden, da sie die pharmakodynamische Aktivität und Wirksamkeit von Ipilimumab beeinträchtigen könnten. Dennoch können systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva nach dem Beginn der Ipilimumab-Therapie eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln. Die Verwendung von systemischen Corticosteroiden nach dem Behandlungsbeginn mit Ipilimumab scheint die Wirksamkeit von Ipilimumab nicht zu beeinträchtigen.

Antikoagulantien

Die Verwendung von Antikoagulantien erhöht bekannterweise das Risiko einer Gastrointestinalblutung. Da diese zu den Nebenwirkungen von Ipilimumab zählt (siehe Abschnitt 4.8), sollten Patienten, die einer gleichzeitigen antikoagulativen Behandlung bedürfen, engmaschig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Ipilimumab bei Schwangeren vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG1 passiert die Plazentaschranke. Das potenzielle Risiko der Behandlung für den sich entwickelnden Fetus ist nicht bekannt. Die Anwendung von YERVOY 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.

Stillzeit

Ipilimumab wurde in sehr geringen Mengen in der Milch von Cynomolgus-Affen nachgewiesen, die während der Trächtigkeit behandelt wurden. Es ist nicht bekannt, ob Ipilimumab in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von IgGs in die humane Muttermilch ist im Allgemeinen begrenzt und IgGs weisen eine niedrige orale Bioverfügbarkeit auf. Eine signifikante systemische Exposition des Säuglings ist nicht zu erwarten und es werden keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder erwartet. Da jedoch Nebenwirkungen beim gestillten Kind nicht ausgeschlossen werden können, 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 YERVOY unterbrochen werden soll.

Fertilität

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

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

YERVOY hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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 Ipilimumab beeinträchtigt zu werden.

[...]

4.9 Überdosierung

Die maximal verträgliche Dosis von Ipilimumab wurde nicht bestimmt. In klinischen Studien erhielten Patienten bis zu 20 mg/kg ohne erkennbare toxische Wirkung.

Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamolhydrochlorid (2 Amino 2 hydroxymethyl 1,3 propandiol-hydrochlorid)

Natriumchlorid

Mannitol (E421)

Pentetsäure (Diethylen-triaminpentaessigsäure)

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.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach dem Öffnen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort infundiert oder verdünnt und infundiert werden. Für das unverdünnte bzw. verdünnte Konzentrat (zwischen 1 und 4 mg/ml) konnte bei Lagertemperaturen von 25°C und 2°C bis 8°C eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch nachgewiesen werden. Wenn die Infusionslösung (unverdünnt oder verdünnt) nicht sofort verwendet wird, kann sie bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2°C bis 8°C) oder bei Raumtemperatur (20°C bis 25°C) aufbewahrt werden.

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 Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und Flip Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1.

40 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und Flip Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1.

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 klinischen Praxis durchgeführt werden.

Berechnung der Dosis:

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

- Jede 10 ml-Durchstechflasche YERVOY-Konzentrat enthält 50 mg Ipilimumab; jede 40 ml-Durchstechflasche YERVOY-Konzentrat enthält 200 mg Ipilimumab.
- Die Gesamtdosis Ipilimumab in mg = das Körpergewicht des Patienten x die verordnete Dosis in mg/kg
- Das benötigte Volumen des Ipilimumab-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten, (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 5 (die Stärke des YERVOY-Konzentrats beträgt 5 mg/ml).

Zubereitung der Infusion:

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

YERVOY kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder

- ohne Verdünnung nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze;
oder
- nach der bis zu 5-fachen Verdünnung der Ausgangsmenge des Konzentrats (bis zu 4 Anteilen Verdünnungsmittel zu 1 Anteil Konzentrat). Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 4 mg/ml liegen. Um das YERVOY-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
 - Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke; oder
 - Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke

SCHRITT 1

- Lassen Sie die entsprechende Anzahl an Durchstechflaschen YERVOY für etwa 5 Minuten bei Raumtemperatur stehen.
- Untersuchen Sie das YERVOY-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Das YERVOY-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blass gelbe Flüssigkeit, die helle (wenige) Schwebstoffe enthalten kann. Verwenden Sie das Konzentrat nicht bei einer hohen Menge an Schwebstoffen oder Anzeichen einer Verfärbung.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge YERVOY-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Infusionsbeutel (PVC oder nicht PVC).
- 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 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.

Anwendung:

Die YERVOY-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Verabreichen Sie die YERVOY-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 30 oder 90 Minuten je nach Dosierung.

Die YERVOY-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 YERVOY-Infusion ist kompatibel mit:

- PVC-Infusionssets
- In Line-Filtern aus Polyethersulfon (0,2 bis 1,2 µm) und Nylon (0,2 µm)

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

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 [2].

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

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

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass alle Ärzte, die YERVOY® verschreiben werden, über folgende Materialien verfügen:

- Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen
- Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte eine Informationsbroschüre für Patienten und eine Patientenkarte erstellt wurden [3-5]. 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
Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Um den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie von Nivolumab und Ipilimumab weiter aufzuklären, muss der Zulassungsinhaber eine Studie durchführen und die Ergebnisse einreichen. Diese randomisierte klinische Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und mit einem angemessenen Spektrum an PD-L1-Expressionsleveln vergleichen. Diese Studie soll gemäß eines genehmigten Protokolls durchgeführt werden.	30. September 2021

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 zuletzt genehmigten Antrag auf die Indikationserweiterung für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom in Kombination mit Nivolumab wurde der EMA die Version 23.1 des RMP eingereicht.

Im CHMP *Assessment Report* werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [6]:

Wichtige identifizierte Risiken sind gastrointestinale (z. B. Diarrhö, Kolitis, Gastrointestinale Perforation), hepatische (z. B. Hepatitis), neurologische (z. B. Neuropathie), endokrine (z. B. Hypopituitarismus, Hypothyreose, Nebenniereninsuffizienz) und andere (z. B. Pneumonitis, Nephritis, nicht-infektiöse Myokarditis, Pankreatitis) immunvermittelte Nebenwirkungen sowie immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut (z. B. Ausschlag, Pruritus, TEN, DRESS) und schwere infusionsbedingte Reaktionen.

Als wichtige potentielle Risiken werden Immunogenität und schwere Hautreaktionen bei gleichzeitiger oder sequentieller Behandlung mit Ipilimumab und Vemurafenib oder PD-1/PD-L1-Inhibitoren genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden Daten zur Fortpflanzung und Stillzeit, zur langfristigen Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie bei Erwachsenen, zu ethnischen Gruppen und potentiellen pharmakodynamischen Interaktionen mit systemischen Immunsuppressiva sowie zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion und mit Autoimmunerkrankungen aufgeführt.

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studie CA184-143 sowie die Erweiterung des Melanomregisters DMTR um jugendliche Patienten vor. Die Studie CA184-143 ist vorgesehen, um das Auftreten von und den Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen zu beurteilen. Damit wird die Sicherheit im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2018 eingereicht werden. Durch die Erweiterung des Melanomregisters DMTR sollen Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten gesammelt werden. Dabei sollen vor allem Langzeit-Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren untersucht werden. Die Registrierung pädiatrischer Patienten in diesem Register soll im 4. Quartal 2018 beginnen, der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2028 eingereicht werden.

Das *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) ist auf Grundlage der erhaltenen Daten der Auffassung, dass der vorgesehene Pharmakovigilanzplan ausreichend ist.

Tabelle 3-36: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (gastrointestinale, hepatische, neurologische, endokrine und andere immunvermittelte Nebenwirkungen, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut)	Fachinformation Abschnitt 4.4 Spezifische Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4 Empfehlungen zur Beobachtung, Diagnose, Dosisanpassung und Kortikosteroid-Behandlung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	- Informationsbroschüre für Ärzte - Informationsbroschüre und Patientenkarte für Patienten
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitt 4.3 Kontraindikationen Fachinformation Abschnitt 4.4 Spezielle Warnhinweise Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 5.1 Immunogenität	Keine
Schwere Reaktionen der Haut bei gleichzeitiger oder sequentieller Behandlung mit	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Ipilimumab und Vemurafenib oder PD-1/PD-L1-Inhibitoren		
Fehlende Informationen		
Fortpflanzung und Stillzeit	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3	Keine
Langzeit-Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2	Keine
Daten zu ethnischen Gruppen	Fachinformation Abschnitt 5.2	Keine
Potentielle pharmakodynamische Interaktionen mit systemischen Immunsuppressiva	Fachinformation Abschnitt 4.5	Keine
Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2	Keine
Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion	Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.1	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine
Langfristige Sicherheit	Keine	Keine
PD-1 = <i>Programmed Cell Death Protein-1</i> ; PD-L1 = <i>Programmed Death-Ligand 1</i>		

Quelle: CHMP *extension of indication variation assessment report* zur Indikationserweiterung für die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen vom 07.12.2018 [6]

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, eine Informationsbroschüre für Patienten und eine Patientenkarte erstellt wurden [3-5]. Für die Kombinationstherapie von Ipilimumab mit Nivolumab sind die Risiko-Minimierungsmaterialien von Opdivo® heranzuziehen. Die behördlich genehmigten Yervoy®-Materialien enthalten einen entsprechenden Verweis auf die Opdivo®-Materialien.

Die **Informationsbroschüre für Ärzte** [4] „Informationen zur Risiko-Minimierung für medizinische Fachkräfte“ beinhaltet Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und Behandlung minimiert werden können.

Weiterhin enthält die Informationsbroschüre für Ärzte eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen, die auf den Daten aus klinischen Studien mit Ipilimumab basieren. Darin werden relevante Informationen (Symptome, Häufigkeit, Schweregrad sowie Behandlung bzw. Nachsorge soweit zutreffend) unter anderem für folgende Gesundheitsrisiken beschrieben.

- Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen
- Immunvermittelte Hepatotoxizität
- Immunvermittelte Hautveränderungen
- Immunvermittelte neurologische Nebenwirkungen
- Immunvermittelte Endokrinopathien
- Weitere immunvermittelte Nebenwirkungen

Abschließend enthält die Informationsbroschüre Angaben zu den empfohlenen Behandlungsmodifikationen für Ipilimumab in Folge immunvermittelter Nebenwirkungen.

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

- Grad 3 oder 4 Diarrhö oder Kolitis,
- Grad 3 oder 4 Erhöhung der AST oder ALT oder des Gesamtbilirubins,
- Grad 4 Hautausschlag (einschließlich Stevens-Johnson Syndrom oder toxisch epidermale Nekrolyse) oder Grad 3 Pruritus,
- Grad 3 oder 4 motorische oder sensorische Neuropathie,
- Grad 3 oder 4 immunvermittelte Reaktionen (außer Grad 3-4 Endokrinopathien, die mit Hormonersatztherapie kontrolliert sind, oder Grad 3 Hautausschlag),
- \geq Grad 2 für immunvermittelte okuläre Nebenwirkungen, die nicht auf eine topische immunsuppressive Therapie ansprechen,
- Schwere Infusionsreaktionen.

Für die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab wird auf die Informationsbroschüre für Ärzte von Nivolumab (Opdivo®) und die darin beschriebenen Behandlungsalgorithmen für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab verwiesen [7].

Die Patientenkarte [3] enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der Gesundheitsrisiken (immunvermittelter Nebenwirkungen), bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist:

- Probleme mit Magen und Darm wie Durchfall (wässriger, dünner oder weicher Stuhl), Blut im Stuhl, dunkler gefärbter Stuhl, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im Magen oder Bauchbereich, Übelkeit, Erbrechen oder häufigerer Stuhlgang als gewöhnlich,
- Leberprobleme wie Gelbfärbung von Augen oder Haut (Gelbsucht), Schmerzen an der rechten Bauchseite oder Dunkelfärbung des Urins,
- Probleme mit der Haut wie Hautausschlag mit oder ohne Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut, trockene Haut, wunde Stellen im Mund, Schwellung im Gesicht oder geschwollene Lymphknoten,
- Probleme mit den Nerven wie Muskelschwäche, Taubheit oder Kribbeln an Beinen, Armen oder im Gesicht, Schwindel, Bewusstlosigkeit oder Schwierigkeiten beim Aufwachen,
- Probleme mit den Augen wie Rötung der Augen, Augenschmerzen, Sehschwierigkeiten oder verschwommenes Sehen,
- Andere Anzeichen wie Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Blutungen oder Verhaltensänderungen, die einen verminderten Geschlechtstrieb, Reizbarkeit oder Vergesslichkeit beinhalten können.

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Ipilimumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können [3].

Die Patientenbroschüre [5] weist, wie die Patientenkarte, nochmals auf die wichtigsten Nebenwirkungen, deren Behandlung und das entsprechende Verhalten des Patienten bei Auftreten der Nebenwirkungen hin und dient als ergänzendes Material zur bestmöglichen Information des Patienten. Zusätzlich zur Patientenkarte enthält die Patientenbroschüre Informationen darüber, was im Rahmen einer Behandlung zu erwarten ist:

- Anamneseerhebung, ob
 - Kortikosteroide oder andere Behandlungen, die das Immunsystem beeinflussen, eingenommen werden,
 - Antikoagulantien eingenommen werden.
- Überprüfung
 - der Leberfunktionswerte,
 - der Schilddrüsenfunktionswerte,
 - des Allgemeinzustandes,
 - des Vorliegens einer Autoimmunerkrankung,

- des Vorliegens einer chronischen, durch eine Virusinfektion ausgelösten Leberentzündung, einschließlich Hepatitis B und Hepatitis C
- des Vorliegens einer HIV (humaner Immundefizienzvirus) Infektion oder AIDS (erworbenes Immundefektsyndrom).

Des Weiteren weist die Patientenbroschüre daraufhin, den Arzt zu informieren, wenn eine Schwangerschaft vorliegt oder geplant ist oder gestillt wird [5].

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation, die Produktinformation und der zu dem zuletzt genehmigten Antrag auf die Indikationserweiterung für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom in Kombination mit Nivolumab finale *Assessment Report* vom 07.12.2018. Des Weiteren wurden die Informationsbroschüren für behandelnde Ärzte sowie Patienten und die Patientenkarte herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bristol-Myers Squibb (2011): YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 15.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP) (2011): YERVOY: EPAR - Product Information, Stand: Januar 2019. [Zugriff: 22.01.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_en.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (2011): YERVOY® Patientenkarte, Stand: 06/2018.
4. Bristol-Myers Squibb (2011): YERVOY® Informationen zur Risiko-Minimierung für Medizinische Fachkräfte; Leitfaden für die Anwendung; Stand: 06/2018.
5. Bristol-Myers Squibb (2011): Ihr Wegweiser zur Therapie mit YERVOY® (Ipilimumab); Informationsbroschüre für Patienten; Stand: 06/2018.
6. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP) (2018): Final CHMP extension of indication variation assessment report. OPDIVO (nivolumab), YERVOY (ipilimumab). Procedure No. EMEA/H/C/WS1278.
7. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® Informationen zur Risiko-Minimierung für Medizinische Fachkräfte; Leitfaden für die Anwendung; Stand: 12/2018.