Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ipilimumab (YERVOY®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 F

Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen

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

Stand: 02.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Tabellenverzeichnis eigener Tabellen ... 5
Abbildungsverzeichnis ... 6
Abkürzungsverzeichnis ... 7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 50
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 ... 66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 91
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 102
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 102
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 118
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 120
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 123
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 123
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 124
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 125

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 126

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 35
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 42
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 51
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 54
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 56
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 67
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 73
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 78
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 81
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 84
Tabelle 3-11: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten 121
Tabelle 3-12: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 125

Tabellenverzeichnis eigener Tabellen

Seite

Tabelle 3-A: Häufigkeit initialer Symptome beim Lungenkarzinom 20
Tabelle 3-B: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms 22
Tabelle 3-C: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms 23
Tabelle 3-D: ECOG Performance Status zur Beurteilung des Allgemeinzustands 24
Tabelle 3-E: WHO/IARC-Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren 25
Tabelle 3-F: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2012 bis 2020 31
Tabelle 3-G: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2020 bis 2025 34
Tabelle 3-H: Anteil der Patienten mit NSCLC 37
Tabelle 3-I: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV 38
Tabelle 3-J: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV und in Erstlinientherapie 38
Tabelle 3-K: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, in Erstlinientherapie und ohne sensitivierende EGFR-Mutation 39
Tabelle 3-L: Anteil der Patienten mit hoher PD-L1-Tumorexpression (TPS ≥ 50 %) in der Zielpopulation 40
Tabelle 3-M: Ableitung der Zielpopulation 41
Tabelle 3-N: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen 70
Tabelle 3-O: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie 94
Tabelle 3-P: DRG bei Neubildungen der Atmungsorgane 95

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Relatives Überleben für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach UICC 19
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom 21
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2015–2016 32
Abbildung 4: Absolute und relative 10-Jahres-Überlebensraten, 2015–2016 32
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation 36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AIDS-KS	Acquired Immune Deficiency Syndrome-Kaposi-Sarkom
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CC	Komplikationen oder Komorbiditäten
CT	Computertomographie
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
Destatis	Statistisches Bundesamt
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DMTR	Dutch Melanoma Treatment Registry
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURD-Liste	List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)
FDG-PET	2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KKR	Klinische Krebsregister
KOF	Körperoberfläche
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
LFT	Leberfunktionstest
Max	Maximum
Min	Minimum
Mio.E.	Millionen Einheiten
MRT	Magnetresonanztomographie
MwSt	Mehrwertsteuer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAES	Post Authorisation Efficacy Study
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PD-L2	Programmed Death Ligand-2
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Abkürzung	**Bedeutung**
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
ROS1	c-Ros Onkogen 1 (c-Ros Oncogene 1)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	T = Tumor, N = Nodes (Lymphknoten), M = Metastasen - Klassifikation
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
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. 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.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für lpilimumab in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nachfolgend Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie) zur Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende Epidermal

Growth Factor Receptor-(EGFR-)Mutation oder Anaplastic Lymphoma Kinase-(ALK-) Translokation aufweisen, ist:

Patienten mit hoher Programmed Death-Ligand 1-(PD-L1-)Tumorexpression (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50 %) (nachfolgend Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 %):

- Pembrolizumab als Monotherapie

Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %) (nachfolgend Patientengruppe PD-L1 < 50 %)

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)

  oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

  oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

  oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)

  oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)

Die ersten drei ZVT-Alternativen, nämlich Cis- bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (inkl. nab-Paclitaxel bei Carboplatin), werden nachfolgend platinbasierte Chemotherapie genannt. Die zwei verbleibenden ZVT-Alternativen werden nachfolgend als Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie bezeichnet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Auf Grundlage des Beratungsantrags 2020-B-134 fand am 29.07.2020 das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (1).

Die Patienten befinden sich im Krankheitsstadium IV (Stadieneinteilung nach International Association for the Study of Lung Cancer und Union for International Cancer Control (IASLC, UICC) und haben lt. G-BA-Beratungsgespräch keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie (1). Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von patientenindividuellen Faktoren (Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, ggf. Erfolg und Verträglichkeit der vorangegangenen Therapie(n), Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, genetischen Veränderungen und Therapiewunsch des Patienten) (2-5).

Für die Patientengruppe PD-L1 < 50 % wählt BMS aus der o.g. ZVT-Auswahl platinbasierte Chemotherapie als ZVT, da in der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie CA209-9LA Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie direkt mit platinbasierter Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) verglichen wurde. Laut G-BA Beratungsgespräch handelt es sich bei den Therapieoptionen der ZVT um „oder"-Verknüpfungen, wodurch die Gleichwertigkeit der beiden Platinkomponenten Cis- und Carboplatin im Rahmen eines platinbasierten Chemotherapieregimes bestätigt wird. Zudem sind gemäß G-BA Beratungsgespräch neben einem einzelnen platinbasierten Chemotherapieregime auch mehrere platinbasierte Chemotherapieregime gemeinsam, die übergeordnet zusammengefasst als platinbasierte Chemotherapie bezeichnet werden, als Vergleichstherapie möglich (1).

Gleichwertigkeit der Platinkomponenten Cis- und Carboplatin innerhalb der platinbasierten Chemotherapie

Innerhalb der ZVT-Alternativen der platinbasierten Chemotherapie wurden vom G-BA die beiden Platinkomponenten Cisplatin und Carboplatin jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (inkl. nab-Paclitaxel bei Carboplatin) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie festgesetzt (1). Carboplatin ist zwar nur in Kombination mit nab-Paclitaxel zugelassen für NSCLC, jedoch als „Off-Label-Use" in Kombination mit anderen Drittgenerationszytostatika verordnungsfähig (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) (6). Gemäß des G-BA-Beschlusses zum Off-Label-Use von Carboplatin hat der Arzt die Auswahl bei der Platin-Komponente (Carbo- oder Cisplatin) (6). Zudem stellte der G-BA klar, „dass nicht von einem Einsatz von Carboplatin nur in Einzelfällen ausgegangen wird" (7). In der Praxis waren innerhalb der platinbasierten Chemotherapieregime die Versorgungsanteile von Carboplatin sogar höher als diejenigen von Cisplatin (8). Insgesamt bestätigt dies die klinische Gleichwertigkeit von Cis- und Carboplatin.

Diese Gleichwertigkeit wird auch durch eine vergleichbare Wirksamkeit von Cis- und Carboplatin sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag untermauert:

- Eine Aktualisierung des Cochrane-Reviews (9), der dem Fazit der Expertengruppe Off-Label-Use zugrunde liegt, bestätigt die ursprünglichen Ergebnisse und zeigt zudem die Vergleichbarkeit der beiden Platinkomponenten in Kombination mit Pemetrexed (10).

- In den frühen Nutzenbewertungen von Crizotinib und Osimertinib erkannte der G-BA die in den vorgelegten Studien verabreichte Vergleichstherapie (Cis- oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed) folgerichtig in ihrer Gesamtheit an und bestätigte somit die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Cis- und Carboplatin als Kombinationspartner für ein Drittgenerationszytostatikum (4, 11).

- Ebenso zeigt eine prospektive Registerstudie die Gleichwertigkeit von Cis- und Carboplatin im deutschen Versorgungsalltag.

    - Zum einen wird dieses durch den hohen Anteil an Patienten mit einer Carboplatin-basierten Chemotherapie verdeutlicht: In dieser nicht-interventionellen Kohortenstudie erhielten 46 % der Patienten im Rahmen ihrer systemischen Erstlinientherapie eine auf Carboplatin, und 35 % der Patienten eine auf Cisplatin basierende Chemotherapie. Cisplatin wurde bevorzugt bei jüngeren Patienten mit besserem Allgemeinzustand und weniger Komorbiditäten gegeben.

    - Zum anderen ergibt sich die Gleichwertigkeit aus vergleichbarem Nutzen: Das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS), die Morbidität und Lebensqualität (von den Patienten berichtet mittels European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30 (EORTC QLQ-C30) und Lung Cancer-specific Module (EORTC QLQ-LC13)) waren unter Carbo- und Cisplatin jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum trotz potenzieller Verzerrung zuungunsten von Carboplatin weitestgehend vergleichbar (8).

- Auch in der europäischen FRAME-Studie zeigte sich im Versorgungsalltag eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden Platinkomponenten (Cis- und Carboplatin) innerhalb einer platinbasierten Chemotherapie (12).

- Zugleich wird die Gleichwertigkeit von Cis- und Carboplatin im deutschen Versorgungsalltag auch von den medizinischen Fachgesellschaften bestätigt (siehe z.B. mündliche Anhörung zu den frühen Nutzenbewertungen von Crizotinib, Pembrolizumab und Osimertinib (13-15).

Fazit: Innerhalb einer platinbasierten Chemotherapie sind bei der Auswahl der Platinkomponente Cis- und Carboplatin als gleichwertig anzusehen.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die ZVT wurde entsprechend der Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs (1) bestimmt.

Relevante Beschlüsse des G-BA zu NSCLC wurden auf der Webseite des G-BA identifiziert.

Für weitergehende Informationen wurden strukturierte Leitlinien- und Literaturrecherchen durchgeführt. Es wurde nach aktuell gültigen Leitlinien zum NSCLC in nationalen und internationalen Leitlinienportalen recherchiert. Darüber hinaus erfolgte zur Gleichwertigkeit von Cis- und Carboplatin innerhalb der platinbasierten Chemotherapie eine strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed (www.pubmed.gov). I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-134, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs 29.07.2020; Niederschrift vom 31.08.2020. 2020.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: Oktober 2019. 2019. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Afatinib vom 5. November 2015. 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Juni 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-Rl-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf.

5. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee). 2020. Available from: https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am 01.08.2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-622/AM-RL-VI-Off-label-2020-08-01.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Wirkstoff/Arzneimittel ggf. Anwendungsgebiet vom 18. Oktober 2018. 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5342/2018-10-18_AM-RL-VI_Carboplatin-NSCLC-Aktualisierung_ZD.pdf.
8. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binninger A, Spring L, et al. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. Lung Cancer. 2017;112:216-24.
9. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(8):Cd009256.
10. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, Varol N, Ebner T, Goring SM. Efficacy and Safety of First-Line Carboplatin- versus Cisplatin-based Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Lung Cancer. 2019;135:196-204.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Osimertinib (Ablauf der Befristung) vom 19. Oktober 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4602/2017-10-19_AM-RL-XII_Osimertinib_D-282_TrG.pdf.
12. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeno Jde C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer. 2016;92:35-40.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) - Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. Mai 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-209/Wortprotokoll_2016-05-09_Crizotinib_D205.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Osimertinib - Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 12. September 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-286/2017-09-12_Wortprotokoll_Osimertinib_D-282.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff

Pembrolizumab - Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 20. Juni 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-278/2017-06-20_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-274.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ist zugelassen zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen (1, 2). Die nachfolgende Beschreibung der Erkrankung bezieht sich überwiegend auf das Lungenkarzinom, wobei, sofern möglich und sinnvoll, auf den histologischen Lungenkarzinom-Subtyp NSCLC, insbesondere im metastasierten Stadium, eingegangen wird. Die histologische Unterteilung des Lungenkarzinoms in NSCLC und kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) ist für die Behandlung sehr wichtig.

Als Quelle für die Ursachen und die Behandlung der Erkrankung wird hauptsächlich die deutsche S3-Leitlinie (3) herangezogen. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie zu Sterberaten stützen sich v.a. auf die Publikationen des Robert Koch-Instituts (RKI).

Beschreibung der Erkrankung

Prognose des Lungenkarzinoms

Im Jahr 2016 wurde bei rund 36.000 Männern und 21.500 Frauen in Deutschland ein Lungenkarzinom diagnostiziert. Das Erkrankungsalter lag für Männer im Median bei 70 Jahren, für Frauen bei 69 Jahren. Das Lungenkarzinom gehört zu den Krebserkrankungen mit sehr ungünstiger Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen erreicht nur 21 % und ist bei Männern mit 15 % noch geringer. Im Jahr 2016 starben in Deutschland rund 29.300 Männer und 16.500 Frauen aufgrund eines Lungenkarzinoms. Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten entwickeln sich bei Männern und Frauen gegenläufig, was vorwiegend auf ein verändertes Rauchverhalten zurückzuführen ist. Seit Ende der 1990er Jahre stiegen sie bei den Frauen kontinuierlich an, wohingegen die Raten der Männer im gleichen Zeitraum zurückgingen (4).

Die schlechte Prognose des Lungenkarzinoms resultiert auch daraus, dass die Diagnose oft erst dann gestellt wird, wenn die Erkrankung bereits ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium erreicht hat. Grund hierfür ist, dass typische Symptome wie Husten unspezifisch sind und häufig erst spät im Krankheitsverlauf auftreten. So wurden rund 75 % aller NSCLC erst in den Stadien III oder IV diagnostiziert (5). Auch die vom Tumorregister München (TRM) publizierten Daten weisen darauf hin, dass in den meisten Fällen die Diagnose in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium erfolgt: Die aktuell veröffentlichten stadienspezifischen Überlebensraten beim NSCLC wurden für insgesamt 14.978 Patienten aus den Jahren 1998 bis 2017 erstellt. Bei diesen wurde in 8.837 (59,0 %) Fällen der Tumor dem Stadium IV nach UICC zugeordnet (6). Aufgrund der späten Diagnose ist eine Früherkennung des Lungenkarzinoms wünschenswert. Daten des National Lung Screening Trials des National Cancer Institute (NCI) zeigten erstmals einen möglichen Stellenwert eines Lungenkrebsscreenings in einer Hochrisikopopulation (7). Derzeit kann ein Screening in Deutschland jedoch nur für definierte Risikopopulationen empfohlen werden (3). Laut vorläufiger Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) überwiegt für (ehemalige) starke Raucher der Nutzen des Low-Dose-Computertomografie-Lungenkrebsscreenings den Schaden (8).

Patienten, die in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des NSCLC diagnostiziert werden, haben eine deutlich schlechtere Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag im Zeitraum 1998-2017 im Stadium IV nur bei 5,1 %, im Stadium I dagegen bei 73,0 % (Abbildung 1, (6)). Die relative Überlebensrate wird aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben berechnet.

Ursachen

Verschiedene Risikofaktoren tragen zur Entstehung von Lungenkrebs bei. Eine besondere Rolle spielt die Inhalation von kanzerogenen Stoffen. Der bedeutendste Risikofaktor ist das Tabakrauchen. Europaweit sind 85 % der Todesfälle durch Lungenkrebs auf das Rauchen zurückzuführen, bei Männern sind dies 91 %, bei Frauen 65 % (zitiert nach (3)). Eine europäische Fall-Kontrollstudie zeigt, dass Raucher im Vergleich zu Nie-Rauchern ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms haben. Bei Männern ist das Risiko 23,9-fach erhöht, bei Frauen 8,7-fach (9). Die berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen ist vermutlich für 9 bis 15 % der Lungenkrebsfälle verantwortlich. Weitere Risikofaktoren für die Lungenkrebsentstehung sind u.a. Radonstrahlung in Wohnungen oder das Passivrauchen (3).

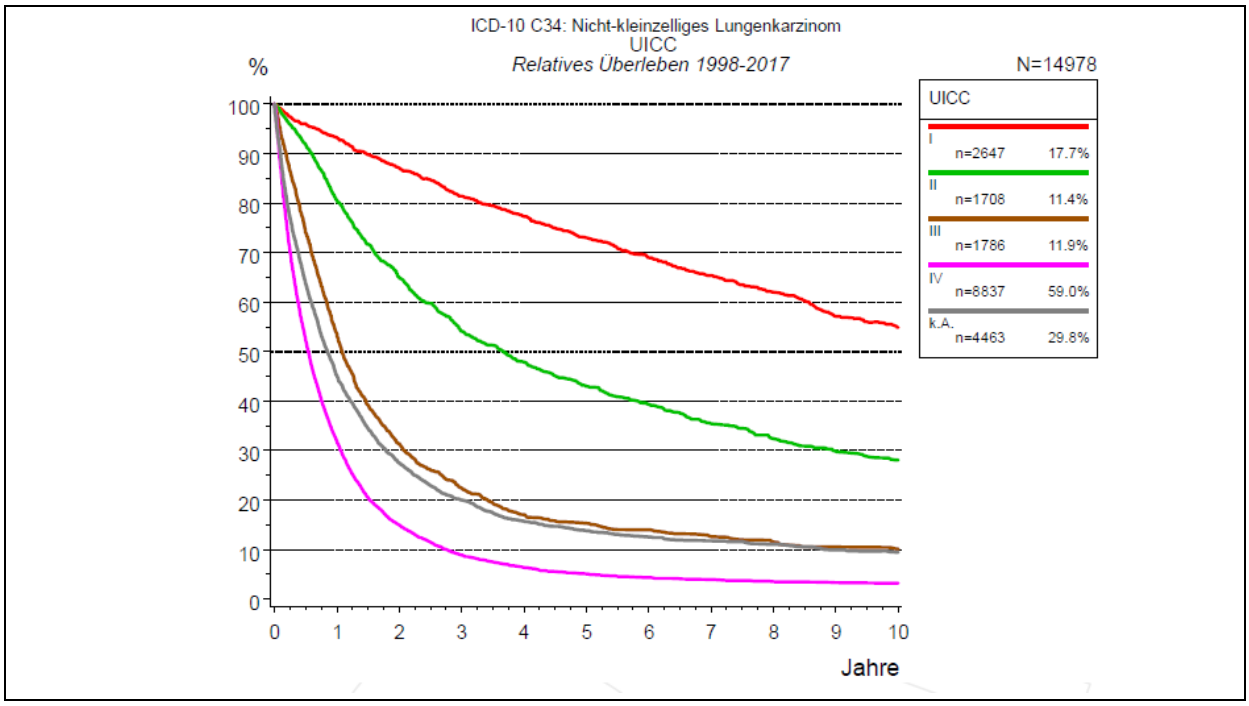

Abbildung 1: Relatives Überleben für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach UICC

Quelle: (6)

Anmerkung: 17.383 von 19.441 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2017 besitzen Angaben zu diesem Merkmal, für 14.978 Personen wurde eine Klassifikation erstellt. Die graue Linie repräsentiert 4.463 Patienten ohne auswertbare Angaben zum Merkmal UICC (23,0 % von 19.441 Patienten, die übrigen Prozentangaben beziehen sich auf n=14.978).

Klinische Symptomatik

Das häufigste Symptom des Lungenkarzinoms ist Husten, gefolgt von Atemnot, Brustschmerzen und blutiger Auswurf (3).

Bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms finden sich bei ca. 90 % der Patienten Symptome. In einem Drittel der Fälle gehen die Symptome auf den Primärtumor zurück, bei einem Drittel handelt es sich um systemische Symptome und in einem weiteren Drittel sind die Symptome auf eine Metastasierung zurückzuführen (3).

Durch die Tumorausbreitung kann es zu Symptomen kommen, die einen Hinweis auf die Lokalisation der Ausbreitung geben, wie bspw. Heiserkeit durch Schädigung des Nervus recurrens oder Brustwandschmerzen bei Einwachsen des Tumors in die Brustwand. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten treten durch extrathorakale Metastasen je nach betroffenem Organ für dieses typische Symptome auf. Dazu kommen bei systemischer Metastasierung i.d.R. unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, Anämie oder Fatigue. Auch paraneoplastische Syndrome wie Hyperkalzämie können beim Lungenkarzinom auftreten (3).

Eine Übersicht zur Häufigkeit der initialen Symptome beim Lungenkarzinom gibt Tabelle 3-A.

Tabelle 3-A: Häufigkeit initialer Symptome beim Lungenkarzinom

Symptom	**Häufigkeit in %**
Husten	8 – 75
Gewichtsverlust	0 – 68
Atemnot (Dyspnoe)	3 – 60
Brustschmerzen	20 – 49
Blutiger Auswurf (Hämoptyse)	6 – 35
Knochenschmerzen	6 – 25
Trommelschlegelfinger	0 – 20
Fieber	0 – 20
Schwächegefühl	0 – 10
Vena-cava-superior-Syndrom (obere Einflussstauung)	0 – 4
Schluckstörung (Dysphagie)	0 – 2
Keuchen und Stridor	0 – 2

Quelle: (10)

Aufgrund des i.d.R. höheren Lebensalters von Patienten mit Lungenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der häufigen Raucheranamnese haben viele Patienten insbesondere pulmonale und kardiovaskuläre Komorbiditäten (11). Mit dem Vorliegen von Komorbiditäten steigt die lungenkrebsspezifische Sterblichkeit (12) und systemische und tumorspezifische Therapiemöglichkeiten werden eingeschränkt.

Diagnose

Die Basisdiagnostik umfasst i.d.R. die Anamnese, die klinische Untersuchung, Laboruntersuchung und Röntgenaufnahmen des Thorax. Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird eine Schnittbilddiagnostik des Thorax und des Oberbauchs durchgeführt. Die Sicherung der Diagnose erfolgt dann i.d.R. histologisch oder zytologisch an entsprechenden biologischen Proben. Dabei ist die Bronchoskopie mit Probeentnahme die wichtigste Methode der Diagnosesicherung. Für die Stadieneinteilung sind weitere bildgebende Untersuchungen – z.B. Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) – erforderlich (3).

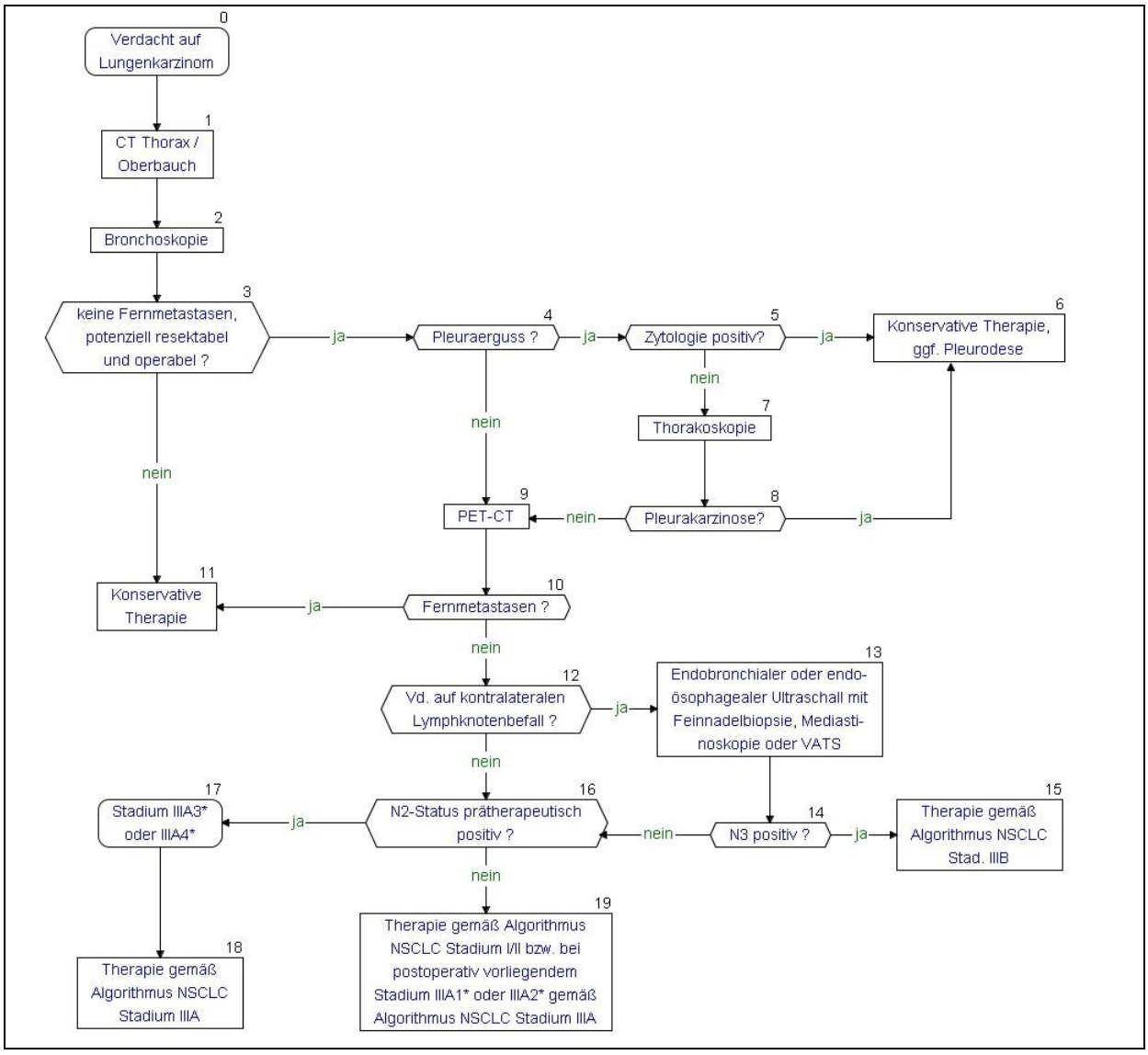

Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

Quelle: (3)

Anmerkung: * $IIIA_{1-4}$ entsprechend Robinson-Klassifikation.

Stadien der Erkrankung

Die Stadieneinteilung ist neben dem Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen des Patienten entscheidend für die Auswahl der Therapie. Unterschieden werden die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung nach UICC.

Mit Hilfe der TNM-Klassifikation wird die Ausbreitung der Tumorerkrankung beschrieben:

- Ausdehnung des Primärtumors (T)
- Nachweis von Lymphknotenmetastasen (N)
- Vorliegen von Metastasen (M).

Die aktuelle TNM-Klassifikation der UICC ist in ihrer 8. Auflage seit 2017 gültig.

Tabelle 3-B: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms

T-Klassifikation des Primärtumors	
Tis	Carcinoma in situ
T1	größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster < 3cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5mm Durchmesser)
T1a	größter Durchmesser <1cm
T1b	größter Durchmesser >1 cm aber <2 cm
T1c	größter Durchmesser >2 cm aber <3 cm
T2	größter Durchmesser >3 cm aber <5 cm oder • Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina *oder* • Infiltration der viszeralen Pleura *oder* tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
T2a	größter Durchmesser >3 cm, aber <4 cm
T2b	größter Durchmesser >4 cm, aber <5 cm
T3	größter Durchmesser >5 cm, aber <7 cm *oder* • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard *oder* • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	größter Durchmesser > 7cm oder • mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina *oder* • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N-Klassifikation der Lymphknoten	
N0	keine Lymphknotenmetastase(n)
N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M-Klassifikation von Metastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)
M1a	• Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder • Pleura mit knotigem Befall oder • maligner Pleuraerguss oder • maligner Perikarderguss
M1b	Eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ
M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Quelle: UICC 8. Auflage in deutscher Übersetzung nach (3)

Tabelle 3-C: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms

Stadium	**Primärtumor**	**Lymphknoten**	**Fernmetastasen**
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c T2a,b T3	N1 N1 N0	M0 M0 M0
IIIA	T1a-c T2a, b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T1a-c T2 a,b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IVA	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Quelle: UICC 8. Auflage in deutscher Übersetzung nach (3)

Ein wichtiger Faktor für die Auswahl der Therapie bei Lungenkarzinom ist – insbesondere im Stadium IV – der Allgemeinzustand des Patienten (3). Ein übliches Instrument zur Einschätzung des Allgemeinzustands ist der ECOG Performance Status (ECOG-PS) der Eastern Cooperative Oncology Group ((13), s. Tabelle 3-D).

Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms

Für die Behandlung des Lungenkarzinoms ist die Unterscheidung in NSCLC und SCLC sehr wichtig, da sich der jeweilige therapeutische Ansatz grundlegend unterscheidet (3).

Die histologische Tumor-Typisierung wird entsprechend der Kriterien der World Health Organization/International Agency für Research on Cancer (WHO/IARC)-Klassifikation

vorgenommen (14). Eine Übersicht der verschiedenen Lungenkarzinom-Typen gibt Tabelle 3-E.

Rund 20 % aller Lungenkarzinome entfallen auf das SCLC und ca. 80 % auf das NSCLC (4, 15). Innerhalb des NSCLC werden wiederum die Plattenepithelkarzinome (ca. 20 % bis 35 %) von den Nicht-Plattenepithelkarzinomen (ca. 65 % bis 80 %) unterschieden (4, 16, 17). In letztere Gruppe gehören insbesondere die Adenokarzinome (ca. 67 % der Nicht-Plattenepithelkarzinome) (4).

Tabelle 3-D: ECOG Performance Status zur Beurteilung des Allgemeinzustands

ECOG-PS	**Erklärung/Beschreibung**
0	Uneingeschränkt aktiv, fähig alle Aktivitäten uneingeschränkt wie vor der Erkrankung durchzuführen.
1	Eingeschränkt bei körperlich anstrengender Arbeit, aber gehfähig und in der Lage, Arbeit zu verrichten, die leicht ist oder im Sitzen durchgeführt werden kann, wie z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit.
2	Gehfähig, in der Lage sich selbst zu versorgen, aber arbeitsunfähig. Mehr als 50 % der Wachzeit wird außerhalb des Bettes verbracht.
3	Selbstversorgung ist nur begrenzt möglich. Mehr als 50 % der Wachzeit wird im Bett oder in einem Stuhl verbracht.
4	Komplett pflegebedürftig und unfähig, sich selbst zu versorgen. Vollständig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status	

Quelle: (13)

Molekulare Klassifikation des NSCLC

Das Lungenkarzinom gehört zu den bösartigen Erkrankungen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen (11). In den deutschen Leitlinien wird die molekulare Testung auf alle therapeutisch relevanten Mutationen für (nahezu) alle Patienten mit metastasiertem NSCLC vor Beginn der Erstlinientherapie innerhalb von 10 Arbeitstagen empfohlen (3, 11).

Der Nachweis einer bestimmten Treibermutation erlaubt eine zielgerichtete Therapie: Bei einer sensitivierenden EGFR-Mutation EGFR Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib), bei ALK-Translokation ALK Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Alectinib, Ceritinib und Crizotinib), bei v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B-(BRAF-)V600-Mutation Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, bei c-Ros Onkogen 1-(c-Ros Oncogene 1, ROS1-)Mutation z.B. Crizotinib. Die Patientengruppe mit Tumoren mit einer bestimmten Treibermutation stellt allerdings nur einen geringen Anteil an den Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC dar, wobei EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen die häufigsten Treibermutationen sind: Anteil mit i) EGFR-Mutation: 4,9 – 10,3 %, ii) ALK-Translokation: 2,0 – 3,9 %, iii) BRAF-V600-Mutation: 0,59 – 1,18 % und iv) ROS1-Mutation:

1 – 2 % (18-21). Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie sind Patienten mit metastasiertem NSCLC mit sensitivierender EGFR-Mutation oder ALK-Translokation ausgeschlossen. Patienten mit BRAF-V600- oder ROS1-Tumormutation stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine relativ sehr kleine Teilpopulation dar und werden daher entsprechend der Vorgehensweise des G-BA bei der Bestimmung der ZVT nicht weiter berücksichtigt (22).

PD-L1-Tumorexpression

Zusätzlich zum Mutationsstatus empfehlen die deutschen Leitlinien für alle therapienaiven Patienten mit metastasiertem NSCLC auch die Untersuchung auf PD-L1-Expression (3, 11), da für Patienten mit hoher PD-L1-Tumorexpression ((TPS) ≥ 50 %) mit dem Immunonkologikum Pembrolizumab als Monotherapie seit dem Jahr 2017 eine weitere Therapie verfügbar ist.

Tabelle 3-E: WHO/IARC-Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren

Phänotyp	**Typ**	
SCLC	Kleinzelliges Karzinom	
NSCLC	Plattenepithelkarzinom	
	Nicht-Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
		Neuroendokrine Tumoren (Großzelliges neuroendokrines Karzinom, Karzinoide, Präinvasive Läsion)
		Großzelliges Karzinom
		Adenosquamöses Karzinom
		Pleomorphes Karzinom
		Spindelzelliges Karzinom
		Riesenzelliges Karzinom
		Karzinosarkom
		Pulmonales Blastom
		Andere und unklassifizierte Karzinome
		Tumoren vom Speicheldrüsentyp
IARC = International Agency für Research on Cancer ; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC = Kleinzelliges Lungenkarzinom; WHO = World Health Organization		

Quelle: (3) (modifiziert nach (23))

Charakterisierung der Zielpopulation

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ist zugelassen für die Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen (Zielpopulation) (1, 2).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie sind Patienten mit metastasiertem NSCLC mit sensitivierender EGFR-Mutation oder ALK-Translokation ausgeschlossen. Patienten mit BRAF-V600- oder ROS1-Tumormutation stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine relativ sehr kleine Teilpopulation dar und werden daher entsprechend der Vorgehensweise des G-BA bei der Bestimmung der ZVT nicht weiter berücksichtigt (22). Zielgerichtete Therapieoptionen für diese Treibermutationen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie somit nicht in Frage.

Die Patienten befinden sich im Krankheitsstadium IV (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC) und haben lt. G-BA-Beratungsgespräch keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie (22). Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von patientenindividuellen Faktoren (Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, ggf. Erfolg und Verträglichkeit der vorangegangenen Therapie(n), Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, genetischen Veränderungen und Therapiewunsch des Patienten) (11, 24-26).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Da die Prognose für Patienten mit NSCLC im Stadium IV sehr ungünstig ist, sind die vorrangigen Ziele der Behandlung die Verlängerung der Überlebenszeit und die Reduktion tumorbedingter Symptome (3). Somit besteht ein Bedarf für Arzneimittel, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und bei Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität und/oder Symptomlast (z.B. durch Verringerung der Tumormasse oder zumindest einer Kontrolle des Tumorwachstums) führen.

Historisch war die Behandlung in der Erstlinie des metastasierten NSCLC durch eine platinbasierte Chemotherapie, bestehend aus Cis- bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, geprägt. In den letzten Jahren wurden eine Reihe von zielgerichteten Therapieoptionen, v.a. bei bestimmten Treibermutationen, zugelassen. Dieses hat zu einer Differenzierung der Therapieempfehlungen insbesondere nach der histologischen (Plattenepithel- vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom) und molekularen Klassifikation des NSCLC geführt (3, 11). Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen zielgerichtete Therapieoptionen

für die Treibermutationen sensitivierende EGFR-Mutation, ALK-Translokation, BRAF-V600- oder ROS1-Tumormutation nicht in Frage (siehe Abschnitt 3.2.1). Somit bleiben den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet platinbasierte Chemotherapien allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab oder Atezolizumab (nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) sowie nur für Patienten mit hoher PD-L1-Tumorexpression (TPS ≥ 50 %) Pembrolizumab als Monotherapie (3, 11, 26, 27). Dabei fällt eine eingeschränkte Auswahl an Therapieoptionen und eine schlechtere Wirksamkeit bei Patienten mit plattenepithelialer Tumorhistologie auf (3, 11, 26, 27). Daher werden in den Leitlinien weniger Therapieoptionen für Patienten mit plattenepithelialer Tumorhistologie empfohlen (3, 11, 26, 27) und es besteht somit ein erhöhter ungedeckter therapeutischer Bedarf für diese Patientengruppe. Dasselbe gilt für die Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %) (Patientengruppe PD-L1 < 50 %).

Die Behandlung im Anwendungsgebiet erfolgt in Abhängigkeit von patientenindividuellen Faktoren (Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, ggf. Erfolg und Verträglichkeit der vorangegangenen Therapie(n), Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, genetische Veränderungen und Therapiewunsch des Patienten (11, 24-26). Aufgrund der niedrigen Langzeitüberlebensraten, den limitierten Therapieoptionen und zur adäquaten Berücksichtigung der patientenindividuellen Faktoren besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen für Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne Nachweis bestimmter Treibermutationen in der Erstlinie, verstärkt bei Plattenepithelkarzinom sowie bei Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht der Bedarf insbesondere an solchen therapeutischen Optionen, die Langzeitüberleben ermöglichen können. Die Chance auf Langzeitüberleben wird durch ein starkes und dauerhaftes Ansprechen erhöht, wie die RCT CA209-227 für Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie gezeigt hat (Details siehe nachfolgender Unterabschnitt).

Stellenwert von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie

Mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie wurde erstmals eine Kombination von zwei Immunonkologika in der Indikation NSCLC in Deutschland zugelassen. Bei der Kombination der beiden Immunonkologika Nivolumab und Ipilimumab ist über Hemmung des PD-1- und CTLA-4-Signalwegs von einem synergistischen Effekt auf die Immunantwort und die körpereigene Krebsabwehr auszugehen. Für die platinbasierte Chemotherapie ist von einer zusätzlich komplementären Wirkung zu diesem immunonkologischen Effekt auszugehen (siehe Modul 2). Die 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie erzeugen ein schnelles Ansprechen am Anfang und können aufgrund des frühen Wirkeintritts eine schnelle Kontrolle der anfänglichen Krankheitssymptome und des Tumorwachstums ermöglichen. Das Ansprechen der platinbasierten Chemotherapie hält jedoch typischerweise nicht lange an. Hingegen haben Nivolumab + Ipilimumab ein dauerhaftes Ansprechen in der Erstlinientherapie des NSCLC gezeigt (Details siehe nachfolgender Absatz zur RCT CA209-227) (28).

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie kann den immer noch bestehenden therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllen. Dies zeigen die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie CA209-9LA sowohl in der Gesamtpopulation (nachfolgend dargestellt) als in der der Teilpopulation PD-L1 < 50 % (siehe Modul 4).

So verbesserte Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie auch in der Gesamtpopulation der Studie CA209-9LA das Gesamtüberleben erheblich: Das Sterberisiko wurde statistisch signifikant um 34 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie gesenkt (HR = 0,66 (95 %-KI: 0,55; 0,80)) (29).

Auch die Kombination der zwei Immunonkologika Nivolumab + Ipilimumab allein zeigte in der RCT CA209-227 in der gleichen Patientengruppe bereits eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Population PD-L1 ≥ 1 %: HR = 0,79 (95 %-KI: 0,67; 0,93); Population PD-L1 < 1 %: HR = 0,64 (95 %-KI: 0,51; 0,81)). Die Patienten in dieser Studie konnten schon über mehr als 3 Jahre nachverfolgt werden. Dabei verbesserte Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie die 3-Jahres-Überlebensrate deutlich: 33 % vs. 22 % (Population PD-L1 ≥ 1 %) bzw. 34 % vs. 15 % (Population PD-L1 < 1 %). Dabei war das Ansprechen auf die Therapie unter Nivolumab + Ipilimumab stärker als unter platinbasierter Chemotherapie (ORR: 36 % vs. 30 % (Population PD-L1 ≥ 1 %) bzw. 27 % vs. 23 % (Population PD-L1 < 1 %). Zudem hielt das Ansprechen auf die Therapie erheblich länger an: mediane Dauer des Ansprechens (DOR): 23,2 vs. 6,7 Monate (Population PD-L1 ≥ 1 %) bzw. 18,0 vs. 4,8 Monate (Population PD-L1 < 1 %) sowie Anteil der Ansprecher, bei denen das Ansprechen nach 3 Jahren noch andauerte: 38 % vs. 4 % (Population PD-L1 ≥ 1 %) bzw. 34 % vs. 0 % (Population PD-L1 < 1 %). Laut einer weiteren Analyse dieser Studie waren erheblich mehr Patienten mit einem Ansprechen zum Zeitpunkt 6 Monate nach 3 Jahren noch am Leben unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie: 70 % vs. 39 % (Population PD-L1 ≥ 1 %) bzw. 82 % vs. 25 % (Population PD-L1 < 1 %)(28). In der Gesamtschau dieser Ergebnisse führte Nivolumab + Ipilimumab zu einem starken und dauerhaften Ansprechen und folglich zu einem höheren Langzeitüberleben.

Ein höheres Langzeitüberleben wird auch unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie basierend auf der Studie CA209-9LA erwartet. Für diese Studie liegen derzeit die Ergebnisse der Nachverfolgung der Patienten von über einem Jahr vor. Dabei sind die Vorteile von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie in CA209-9LA sowohl in der Gesamtpopulation (siehe nachfolgende Ergebnisse) als auch in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % (siehe Modul 4) ähnlich zu denen von Nivolumab + Ipilimumab in CA209-227 (jeweils gegenüber platinbasierter Chemotherapie): Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie verbesserte im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie neben dem Gesamtüberleben auch die 1-Jahres-Überlebensrate deutlich: 63 % vs. 47 %. Dabei war das Ansprechen auf die Therapie unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie stärker als unter platinbasierter Chemotherapie (ORR: 38 % vs. 25 %). Zudem hielt das Ansprechen auf die Therapie erheblich länger an: Mediane

Dauer des Ansprechens (DOR): 11,3 vs. 5,6 Monate sowie Anteil der Ansprecher, bei denen das Ansprechen nach 1 Jahr noch andauerte: 49 % vs. 24 % (29). Ausgehend von den Vorteilen beim Gesamtüberleben und Ansprechen steht mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie somit eine Therapieoption mit der Chance auf Langzeitüberleben zur Verfügung.

Zudem führte Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie auch in der Gesamtpopulation der Studie CA209-9LA zu einer erheblichen Verbesserung in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den Hauptanalysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die MID (LCSS: 15 mm bzw. 45 mm für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems; EQ-5D-VAS: 7 mm). Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie reduzierte das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant gegenüber platinbasierter Chemotherapie: Bei krankheitsbedingten Symptomen für vier der sieben Skalen des LCSS um 34 % bis 48 %, beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS um 30 % und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für alle vier Skalen um 33 % bis 52 % (30).

Darüber hinaus ist eine konsistente Wirkung von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie in beiden Tumorhistologien des NSCLC (Plattenepithel- und Nicht-Plattenepithelkarzinom) sowie in allen PD-L1-Segmenten in der Zulassungsstudie CA209-9LA bestätigt worden.

Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ist gut charakterisiert und beherrschbar (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2).

Auch die bereits erfolgte Aufnahme von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie als Therapieempfehlung in die Leitlinien von European Society for Medical Oncology (ESMO) und National Comprehensive Cancer Network (NCCN) spiegelt den therapeutischen Bedarf für das vorliegende Anwendungsgebiet wider (26, 27).

Zusammengefasst kann Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie den therapeutischen Bedarf unabhängig von der Tumorhistologie und der PD-L1-Tumorexpression erfüllen, da diese Kombination nachweislich zu einer erheblichen Verbesserung in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei einem gut charakterisierten und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil führt und die Chance auf Langzeitüberleben eröffnet.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Entsprechend der aktuellen Publikation des RKI aus dem Jahr 2019 ist das Lungenkarzinom (klassifiziert durch ICD-10 C33 "Bösartige Neubildung der Trachea" und C34 "Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge") bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung (4).

Bundesweite epidemiologische Daten zum NSCLC im Stadium IV liegen für Deutschland nicht vor. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz (inkl. Prognose) im Anwendungsgebiet auf das Lungenkarzinom in der Gesamtheit.

Die Hauptquelle zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI mit den aktuellen epidemiologischen Daten (31). Für nicht in der Datenbank enthaltene Daten wird ergänzend die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2019 herangezogen (4).

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Im Jahr 2016 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 35.962 und für Frauen bei 21.497, für beide Geschlechter zusammen bei 57.459 (31). Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI die Zahl der Neuerkrankungen für Männer mit 36.460 und für Frauen mit 25.920; das sind insgesamt 62.380 neu erkrankte Patienten (4).

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an (siehe Abbildung 3). Das Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms lag im Jahr 2016 im Median bei 70 Jahren bei Männern und 69 Jahren bei Frauen (4).

Bei Betrachtung der für Europa altersstandardisierten Erkrankungsraten ist in den letzten Jahren ein Rückgang bei den Männern und ein Anstieg bei den Frauen zu beobachten. Diese Tendenz lässt sich durch ein verändertes Rauchverhalten mit Zunahme des Rauchens bei den Frauen erklären (4). Trotz des Rückgangs der Europa-altersstandardisierten Erkrankungsraten bei Männern blieb die absolute Anzahl von Neuerkrankungen bei Männern in den letzten Jahren aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland nahezu konstant. Bei den Frauen führte sowohl die Zunahme der für Europa altersstandardisierten Erkrankungsraten als auch die demografische Entwicklung zu einem kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz (4, 31).

Tabelle 3-F: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2012 bis 2020

Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**Prognose des RKI für 2020**
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	45,5	47,7	49,1	51,7	51,5	62,4
Männlich	91,4	93,3	91,8	91,8	88,6	90,1
Inzidenz, Fallzahlen						
Weiblich	18.730	19.628	20.269	21.467	21.497	25.920
Männlich	35.928	36.825	36.437	36.861	35.962	36.460
Gesamt	54.658	56.453	56.706	58.328	57.459	62.380
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	80,7	83,4	86	89,1	91,2	-
Männlich	148,8	148,6	147,1	144,9	143,2	-
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Weiblich	33.215	34.349	35.575	37.100	38.151	-
Männlich	58.590	58.770	58.609	58.722	58.264	-
Gesamt	91.805	93.119	94.184	95.822	96.415	-
RKI = Robert Koch-Institut						

Quellen: (4, 31)

Überleben von Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland

Die absolute 10-Jahres-Überlebensrate beim Lungenkarzinom für die Jahre 2015–2016 betrug für Männer 8 % und für Frauen 13 % und spiegelt die schlechte Prognose wider (4).

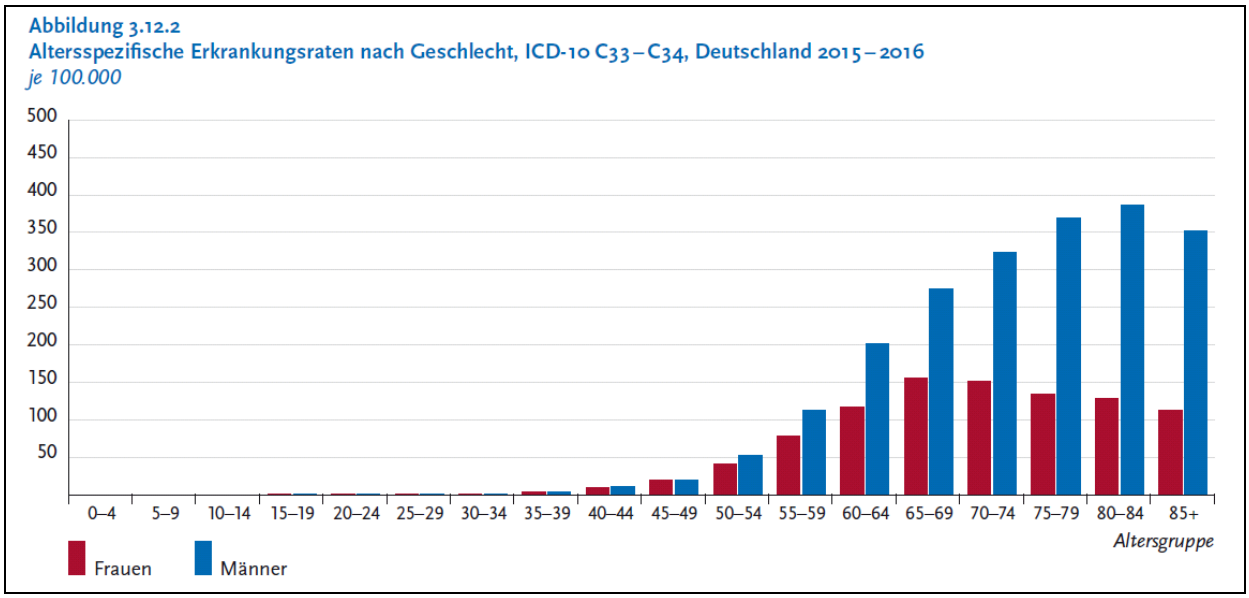

Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2015–2016
Quelle: (4)

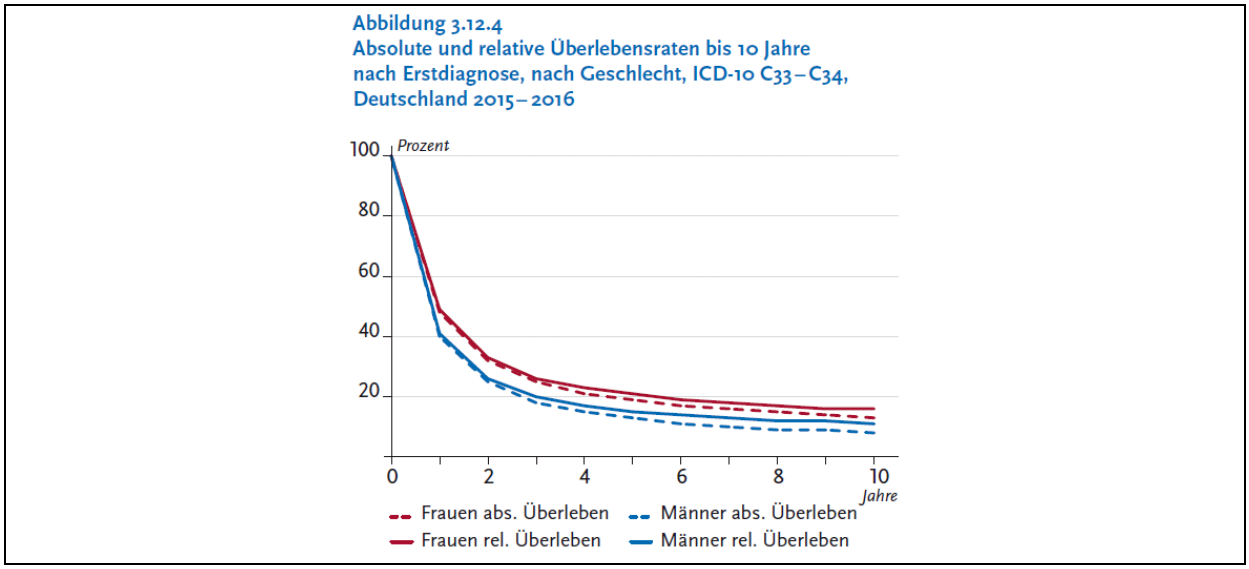

Abbildung 4: Absolute und relative 10-Jahres-Überlebensraten, 2015–2016
Quelle: (4)

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2016 betrug bei Männern 58.300 und bei Frauen 38.200, somit insgesamt 96.500 (4). Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an Lungenkarzinom erkrankt waren. Eine Prognose des RKI für das Jahr 2020 liegt für die 5-Jahres-Prävalenz im Gegensatz zur Inzidenz nicht vor (4).

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 die Angabe von Quellen.

Für die Inzidenz wird für das Jahr 2020 die Prognose des RKI verwendet (4). Die Prognose der Inzidenz für die Jahre 2021 bis 2025 und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2020 bis 2025 erfolgt in zwei Schritten. Zuerst werden die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten für diesen Zeitraum geschätzt. Dann werden diese Raten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert.

Für Männer wird eine konstante rohe Inzidenz- und rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für die Jahre 2020 bis 2025 angenommen. Die Entwicklung dieser Raten bis zum Jahr 2020 bzw. 2016 ist in Tabelle 3-F dargestellt. Die rohe Inzidenzrate (immer pro 100.000 Einwohner angegeben) für Männer sank vom Jahr 2012 (91,4) bis zum Jahr 2016 (88,6) geringfügig (31). Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI eine rohe Inzidenzrate von 90,1 (4). Diese rohe Inzidenzrate von 90,1 wird vereinfachend für die Berechnung für die nächsten Jahre als konstant angenommen. Die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten (immer pro 100.000 Einwohner angegeben) für Männer lagen zwischen 148,8 im Jahr 2012 und 143,2 im Jahr 2016 (31). Eine Prognose vom RKI für das Jahr 2020 liegt nicht vor (4). Der Mittelwert der rohen 5-Jahres-Prävalenzrate der Jahre 2012 bis 2016 von 146,5 wird vereinfachend für die Berechnung für die nächsten Jahre als konstant angenommen. Für die als konstant angenommenen rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenzrate kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Raten geringfügig ansteigen oder zurückgehen.

Für Frauen wurden die rohen Inzidenzraten für die Jahre 2012 bis 2016 und 2020 und die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2012 bis 2016 mittels linearen Regressionsgleichungen auf die Jahre 2021 bis 2025 bzw. 2020 bis 2025 extrapoliert. Die rohen Inzidenzraten und rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für Frauen stiegen in den letzten Jahren kontinuierlich an (siehe Tabelle 3-F). Daher wird auch für die nächsten Jahre von einer weiteren Steigerung dieser Raten ausgegangen. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten ab dem Jahr 2013 verwendet. Für die rohe Inzidenzrate wurde in die Regressionsgleichung auch die Prognose des RKI für 2020 einbezogen, für die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate lag keine Prognose vor (4). Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe Inzidenzrate bzw. die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: **$y = 2{,}1082x - 4196{,}8$**; ($R^2 = 0{,}97$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen: **$y = 2{,}65x - 5251{,}0$**; ($R^2 = 1{,}00$)

Beide Regressionen weisen ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß (R^2) auf.

Auf Basis dieser Gleichungen werden die in Tabelle 3-G aufgeführten rohen Raten für Frauen erhalten. Diese lineare Extrapolation stellt eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass die angenommene Steigung zu hoch oder zu niedrig ist.

Zur Schätzung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2020 bis 2025 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Dabei wurde die Variante 6 (G1-L2-W2) der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts verwendet (32). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-G dargestellt.

Tabelle 3-G: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2020 bis 2025

Jahr	**2020**	**2021**	**2022**	**2023**	**2024**	**2025**
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	62,4	63,9	66,0	68,1	70,2	72,3
Männlich	90,1	90,1	90,1	90,1	90,1	90,1
Inzidenz, Fallzahlen						
Weiblich	25.920	26.990	27.904	28.807	29.697	30.573
Männlich	36.460	37.138	37.183	37.210	37.220	37.212
Gesamt	62.380	64.128	65.087	66.017	66.917	67.785
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	102,0	104,7	107,3	110,0	112,6	115,3
Männlich	146,5	146,5	146,5	146,5	146,5	146,5
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Weiblich	43.049	44.222	45.379	46.518	47.635	48.731
Männlich	60.294	60.394	60.467	60.511	60.527	60.514
Gesamt	103.343	104.616	105.846	107.029	108.162	109.245

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf (4, 31, 32)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie	16.329 – 18.423	14.343 – 16.183

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Für die Ableitung der Zielpopulation werden Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland, epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Klinischen Krebsregistern (KKR), Daten aus deutschen sowie europäischen Studien (nicht-interventionelle Studien [NIS], Beobachtungstudien, Kohortenstudien, Studie KEYNOTE 024 sowie Studie CA209-9LA des pharmazeutischen Unternehmers) verwendet.

Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom wurde die Zielpopulation schrittweise entsprechend der Abbildung 5 berechnet (33). Zuerst wurden die Anteile der Patienten für jeden Schritt ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patienten aus einem vorherigen Schritt übertragen (siehe auch Tabelle 3-M). Diese Vorgehensweise entspricht derjenigen bei der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen“ (19). Dabei wurde die aktuelle Version der dort verwendeten Quellen herangezogen (z.B. vom TRM). Für den Anteil der Patienten mit NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation wurde zusätzlich die REASON-Studie berücksichtigt entsprechend der frühen Nutzenbewertung von Osimertinib (21), die nach der o.g. frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab erfolgte. Die Vorgehensweise in aktuellen frühen Nutzenbewertungen ist konsistent zu derjenigen in den genannten frühen Nutzenbewertungen (34-38).

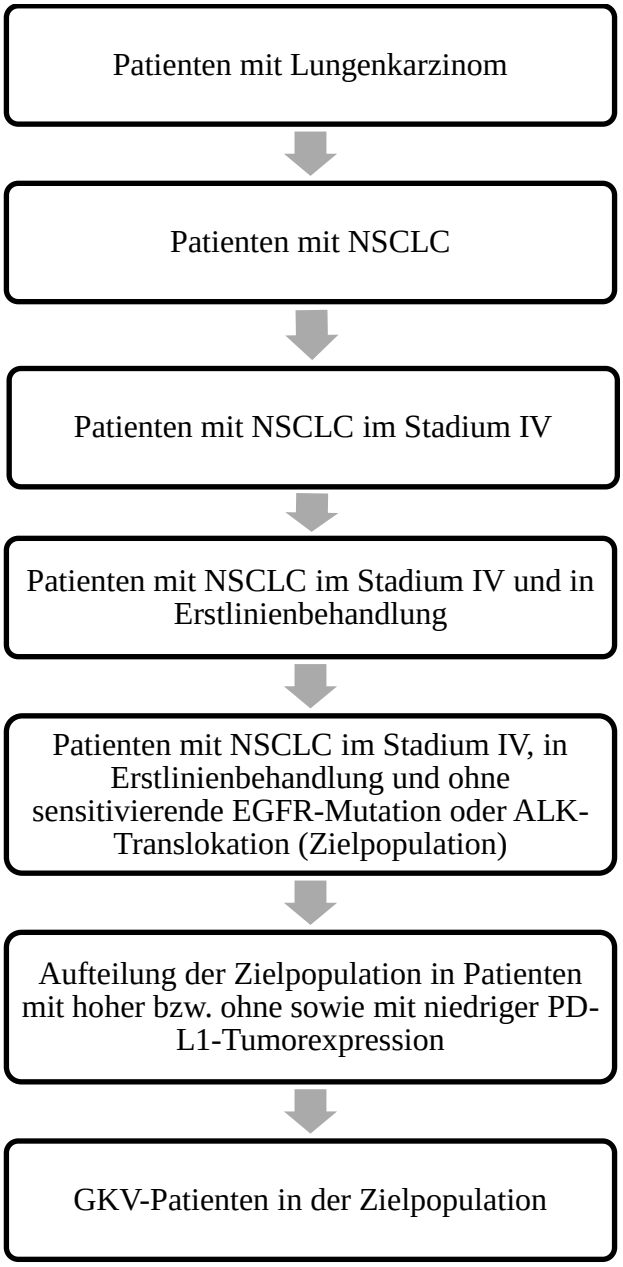

Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation
Quelle: Eigene Darstellung

Patienten mit Lungenkarzinom

Für die Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz des betrachteten Jahres verwendet. Die Grundlage dieser Herangehensweise liegt in der Annahme, dass prävalente Patienten der Vorjahre bereits eine Therapie erhalten haben und somit für eine Erstlinientherapie nicht mehr in Frage kommen (19, 21, 39, 40). Für die Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom wird somit die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte Inzidenz von 62.380 Patienten für das Jahr 2020 als Ausgangswert für die Berechnung herangezogen.

Patienten mit NSCLC

Der Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom wird mittels zweier großer Registeranalysen bestimmt. Die Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) ist die umfassendste Auswertung deutscher KKR mit Daten von 33 KKR aus zehn Bundesländern. Die aktuelle Auswertung für die Jahre 2000 – 2016 enthält 279.235 Patienten mit Lungenkarzinom (15). Aus dem Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom aus diesem Register und aus dem entsprechenden Anteil aus dem TRM (6, 41) ergibt sich eine Spanne von 81,7 % bis 83,2 %, die für die weiteren Berechnungen herangezogen wird (siehe Tabelle 3-H).

Tabelle 3-H: Anteil der Patienten mit NSCLC

Referenz	**Art der Datenerhebung**	**Patienten (n)**	**Population**	**Anteil NSCLC (%)**
ADT 2018	Registeranalyse 2000-2016 (Deutschland)	279.235[(1)]	Lungenkarzinom	83,2 %[(2)]
TRM 2020	Registeranalyse 1998-2018 (Deutschland)	32.175[(3)]	Lungenkarzinom	81,7 %
Mittelwert (Min - Max)				**82,5 % (81,7 % - 83,2 %)**

ADT = Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; Max = Maximum; Min = Minimum; n = Anzahl der Patienten; NSCLC = Nicht- kleinzelliges Lungenkarzinom; TRM = Tumorregister München

(1) Anzahl der Patienten mit Angaben zur Histologie

(2) Der Anteil bezieht sich auf die Anzahl der Patienten im Register in den Jahren 2000-2016 und wurde folgendermaßen berechnet: NSCLC Patienten (n=232.334) / Lungenkarzinom-Patienten (n=279.235)

(3) Anzahl der Patienten gesamt aus den Jahren 1998-2018. Berechnet aus der Anzahl der Patienten mit NSCLC (n=26.293) und der Anzahl der Patienten mit SCLC (n=5.882).

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (6, 15, 41)

Patienten mit NSCLC im Stadium IV

Patienten mit metastasiertem NSCLC sind im Stadium IV (26). Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV an den Patienten mit NSCLC wurde mittels des Registers von ADT und des TRM sowie der Kohortenstudie von Boch et al. 2013 ermittelt. Der Mittelwert von 48,5 % aus dem Minimum- und dem Maximum-Anteil aus diesen drei Quellen wurde berechnet und weiterverwendet (siehe Tabelle 3-I).

Tabelle 3-I: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV

Referenz	**Art der Datenerhebung**	**Patienten (n)**	**Population**	**Anteil Stadium IV (%)**
ADT 2018	Registeranalyse 2000-2016 (Deutschland)	238.523(1)	NSCLC	54,3 %(2)
Boch et al. 2013	Kohortenstudie 2009-2010 (Zentraleuropa)	543(3)	NSCLC	38,1 %
TRM 2020	Registeranalyse 1998-2018 (Deutschland)	14.978(4)	NSCLC	59,0 %
Mittelwert (Min - Max)				**48,5 % (38,1 % − 59,0 %)**

ADT = Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; Max = Maximum; Min = Minimum; n = Anzahl der Patienten; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TRM = Tumorregister München

(1) Anzahl der Patienten mit Angaben zum Stadium
(2) Der Anteil wurde aus dem folgenden Datensatz berechnet: Patienten im Stadium IV [n=129.612] / Alle Patienten (n=238.523). Patienten ohne Angaben zu der UICC Stadieneinteilung wurden nicht berücksichtigt
(3) Patienten ohne Angaben zu der UICC Stadieneinteilung wurden nicht berücksichtigt (Studienpopulation [n=552] abzüglich Patienten ohne Stadieneinteilung [n=9])
(4) Patienten ohne Angaben zu der Stadieneinteilung wurden nicht berücksichtigt

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (6, 15, 42)

Patienten mit NSCLC im Stadium IV und in Erstlinientherapie

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, an Patienten mit NSCLC im Stadium IV liegen zwei Quellen vor. Der minimale Anteil von 76,9 % lässt sich aus den Ergebnissen der europaweiten EPICLIN-LUNG Beobachtungsstudie mit 211 deutschen Patienten mit NSCLC im Stadium IV ableiten (43, 44). Zur Ermittlung des maximalen Anteils von 78,5 % wurde das Tumorregister Lungenkarzinom (TLK) mit 1.858 Patienten mit NSCLC aus dem Nutzendossier zu Nintedanib herangezogen (45) (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 3-J: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV und in Erstlinientherapie

Referenz	**Art der Datenerhebung**	**Patienten (n)**	**Population**	**Anteil Erstlinien-therapie (%)**
TLK 2014	Registeranalyse 2009−2014 (Deutschland)	1.858	NSCLC	78,5 %
Carrato et al. 2014	Beobachtungsstudie 2009−2010 (Europa)	211	NSCLC im Stadium IV	76,9 %
Mittelwert (Min − Max)				**77,7 % (76,9 % − 78,5 %)**

Max = Maximum; Min = Minimum; n = Anzahl der Patienten; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TLK = Tumorregister Lungenkarzinom

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (43-45)

Patienten mit NSCLC im Stadium IV, in Erstlinientherapie und ohne sensitivierende EGFR-Mutation

Patienten mit NSCLC mit sensitivierender EGFR-Mutation werden aus der Zielpopulation für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie herausgerechnet. Dazu liegen Ergebnisse aus der Kohortenstudie von Boch et al. 2013 und aus der Beobachtungsstudie REASON vor (17, 42). Aus diesen beiden Studien ergibt sich ein Anteil der Patienten ohne sensitivierende EGFR-Mutation von 89,7 % bis 95,1 % (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 3-K: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, in Erstlinientherapie und ohne sensitivierende EGFR-Mutation

Referenz	**Art der Datenerhebung**	**Patienten (n)**	**Population**	**Anteil ohne EGFR-Mutation (%)**
Boch et al. 2013	Kohortenstudie 2009−2010 (Zentraleuropa)	552	NSCLC	95,1 %
REASON	Beobachtungsstudie 2009−2011 (Deutschland)	4.200	NSCLC im Stadium IIIB/IV	89,7 %
Mittelwert (Min – Max)				**92,4 % (89,7 % − 95,1 %)**
EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; Max = Maximum; Min = Minimum; n = Anzahl der Patienten; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (17, 42)

Patienten mit NSCLC im Stadium IV, in Erstlinientherapie und ohne ALK-Translokation

Auch Patienten mit NSCLC mit ALK-Translokationen werden aus der Zielpopulation für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie herausgerechnet. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib wurde eine Metaanalyse zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit NSCLC mit ALK-Translokation erstellt (39). Basierend auf diesen Ergebnissen ergibt sich ein Anteil der Patienten mit NSCLC ohne ALK-Translokation von 96,1 % bis 98,0 %.

Patienten mit NSCLC im Stadium IV, in Erstlinientherapie und ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (Zielpopulation)

Die Patientengruppe mit sensitivierender EGFR-Mutation des NSCLC bzw. mit ALK-Translokation des NSCLC werden entsprechend ihrer Anteile jeweils von den Patienten aus dem Rechenschritt „Patienten mit NSCLC im Stadium IV und in Erstlinientherapie“ subtrahiert.

Patienten in der Zielpopulation mit hoher PD-L1-Tumorexpression (TPS ≥ 50 %)

Für die Aufteilung der Zielpopulation nach PD-L1-Tumorexpression mit dem TPS-Grenzwert 50 % werden die randomisierten kontrollierten Studien CA209-9LA und KEYNOTE 024

herangezogen (29, 46). Beide Studien sind multizentrisch mit einer großen Anzahl europäischer Zentren (inkl. deutscher). Basierend auf diesen Studien ergibt sich für den Anteil der Patienten mit hoher PD-L1-Tumorexpression (TPS ≥ 50 %) in der Zielpopulation eine Spanne von 25,9 % bis 28,9 % (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 3-L: Anteil der Patienten mit hoher PD-L1-Tumorexpression (TPS ≥ 50 %) in der Zielpopulation

Referenz	**Art der Datenerhebung**	**Patienten (n)**	**Population**	**Anteil PD-L1-Tumor-expression ≥ 50 % (%)**
CA209-9LA	RCT 2017-2020 (International)	672[(1)]	NSCLC im Stadium IV, Erstlinientherapie und ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	25,9 %
KEYNOTE 024	RCT 2014-2016 (International)	1.729[(2)]	NSCLC im Stadium IV, Erstlinientherapie und ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	28,9 %
Mittelwert (Min - Max)				**27,4 % (25,9 % − 28,9 %)**

ALK = Analplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; Max = Maximum; Min = Minimum; n = Anzahl der Patienten; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie

(1) Anzahl randomisierter Patienten mit quantifizierbarem PD-L1 Status
(2) Anzahl der Patienten mit Proben zur Ermittlung des PD-L1 Status

Quelle: (29, 46)

Patienten in der Zielpopulation ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %)

Durch die Aufteilung der Zielpopulation beträgt der Anteil der Patienten in der Zielpopulation ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %) folglich 71,1 % bis 74,1 %.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der Anzahl der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Patienten in der Zielpopulation wurde von einem Anteil von 87,8 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 73.052.555 GKV-Versicherten im Jahr 2019 laut Übersicht vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (47) und den aktuellsten Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.12.2019 (83.166.711) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (48).

Ableitung der Zielpopulation

Ausgehend von der Spanne für die Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom und den ermittelten Anteilen für die einzelnen Schritte wurde die Zielpopulation ermittelt (siehe Tabelle

3-M). Die GKV-Zielpopulation für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie wurde auf 14.343 bis 16.183 Patienten geschätzt. Davon sind 10.630 bis 11.503 Patienten der Patientengruppe PD-L1 < 50 % und 3.714 bis 4.680 Patienten der Patientengruppe PD-L1 ≥50 % zuzuordnen.

Tabelle 3-M: Ableitung der Zielpopulation

Nr.	Population	Anzahl Patienten Min.	Anzahl Patienten Max.	Anteil Min.	Anteil Max.	Anteil von Nr.
1	Patienten mit Lungenkrebs	62.380	62.380			n.a.
2	Patienten mit NSCLC	50.976	51.903	81,7 %	83,2 %	1
3	Patienten mit NSCLC im Stadium IV	24.749	25.199	48,5 %	48,5 %	2
4	Patienten mit NSCLC im Stadium IV und Erstlinientherapie	19.032	19.788	76,9 %	78,5 %	3
5	Patienten mit NSCLC im Stadium IV, in Erstlinientherapie und ohne sensitivierende EGFR-Mutation	17.072	18.819	89,7 %	95,1 %	4
6	Patienten mit NSCLC im Stadium IV, in Erstlinientherapie und ohne ALK-Translokation	18.290	19.393	96,1 %	98,0 %	4
7	Patienten mit NSCLC im Stadium IV, in Erstlinientherapie und ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (Zielpopulation)[1]	16.329	18.423			n.a.
8a	Zielpopulation: TPS ≥ 50 % (PD-L1 Expression)	4.228	5.328	25,9 %	28,9 %	7
8b	Zielpopulation: TPS < 50 % (PD-L1 Expression)	12.101	13.095			n.a.
9	GKV-Patienten in der Zielpopulation	14.343	16.183	87,8 %	87,8 %	7
9a	GKV-Patienten in der Zielpopulation: TPS ≥ 50 % (PD-L1 Expression)	**3.714**	**4.680**	87,8 %	87,8 %	8a
9b	GKV-Patienten in der Zielpopulation: TPS < 50 % (PD-L1 Expression)	**10.630**	**11.503**	87,8 %	87,8 %	8b

ALK = Analplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Min = Minimum; Max = Maximum; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; TPS = Tumor Proportion Score

(1) Patienten mit sensitivierender EGFR-Mutation oder ALK-Translokation werden von Nr. 4 abgezogen.

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf (6, 15, 17, 29, 39, 41-48)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen

sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in Erstlinientherapie – Patientengruppe PD-L1 < 50 %	Erheblich	10.630 – 11.503
ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer**)**; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1			

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

Anhand der Inzidenz des Lungenkarzinoms und weiterer relevanter Informationen (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) wurde die jeweilige Anzahl erwachsener Patienten in der GKV für jede der beiden Patientengruppen ermittelt (Tabelle 3-M).

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der ZVT platinbasierte Chemotherapie liegt für die Patientengruppe PD-L1 < 50 % (10.630 bis 11.503) vor (Modul 4, Abschnitt 4.4.3). Für die Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 % (3.714 bis 4.680) kann auf Basis der vorliegenden Datenlage kein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der ZVT Pembrolizumab abgeleitet werden.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im

Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten 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.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation zu erhalten, wurden zum einen medizinische Lehrbücher genutzt, zum anderen wurden strukturierte Internet-, Leitlinien- und Literaturrecherchen durchgeführt. Die Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung, wie z.B. das RKI (http://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html) wurden hinsichtlich relevanter Informationen durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed (www.pubmed.gov). I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zum NSCLC recherchiert. Dabei wurde primär die nationale S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (Version 2018) und zusätzlich die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), ESMO und NCCN herangezogen (3, 11, 26, 27).

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz von NSCLC in Deutschland wurden alle bisherigen frühen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet NSCLC gesichtet und bevorzugt Quellen und Vorgehensweisen verwendet, die in den bisherigen Verfahren bereits akzeptiert worden waren. Zur Erhebung der epidemiologischen Daten wurde auf die Datenbanken des RKI und des Statistischen Bundesamtes (Destatis) zugegriffen.

Für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz von NSCLC der nächsten 5 Jahre (2021 bis 2025) wurden Daten des RKI für eine lineare Regression zur Abbildung des jeweiligen zukünftigen Trends bei Inzidenz und Prävalenz herangezogen. Die Berechnungen wurden mit dem

Programm Microsoft® Office Excel® 2016 durchgeführt. Dieses Vorgehen entspricht demjenigen in der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab bei Patienten mit metastasiertem NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie (49).

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4

Analog zur Vorgehensweise der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 wurden alle bisherigen frühen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet NSCLC gesichtet. Die Zielpopulation wurde entsprechend der Vorgehensweise in der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen“ (19) abgeleitet aufgrund der Ähnlichkeit der Anwendungsgebiete. Dabei wurden die aktuelle Version der dort verwendeten Quellen herangezogen (z.B. vom TRM) und für den Anteil der Patienten mit NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation zusätzlich die REASON-Studie berücksichtigt entsprechend der frühen Nutzenbewertung von Osimertinib (21), die nach der o.g. frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab erfolgte. Die Vorgehensweise in aktuellen frühen Nutzenbewertungen ist konsistent zu derjenigen in den genannten frühen Nutzenbewertungen (34-38). Für die Aufteilung der Zielpopulation hinsichtlich der PD-L1-Tumorexpression wurden die Studie CA209-9LA des pharmazeutischen Unternehmers sowie die Studie KEYNOTE 024 aus bisherigen frühen Nutzenbewertungen verwendet. Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten wurde entsprechend der Vorgabe die Kennzahlen der GKV basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken (www.bundesgesundheitsministerium.de) und Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes herangezogen.

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden Tabelle 3-M: Ableitung der Zielpopulation sowie insbesondere den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 dieses Dossiers entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020. Available from: www.fachinfo.de.

2. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020. Available from: www.fachinfo.de.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0 – Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
4. Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf.
5. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht. 2009. Available from: http://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte/.
6. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival; Diagnosejahr 1998-2018; Erstellungsdatum 10.01.2020. 2020. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
7. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening; The National Lung Screening Trial Research Team. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lungenkrebsscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie - Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) - Auftrag: S10-02, Version 1.0, Stand: 30.06.2020. 2020. Available from: https://www.iqwig.de/download/S19-02-Lungenkrebsscreening-mittels-Low-Dose-CT_Vorbericht_V1-0.pdf.
9. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int J Cancer. 2001;91(6):876-87.
10. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: Oktober 2019. 2019. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html.
12. Marcus MW, Chen Y, Duffy SW, Field JK. Impact of comorbidity on lung cancer mortality - a report from the Liverpool Lung Project. Oncol Lett. 2015;9(4):1902-6.
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5(6):649-55.

14. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart; World Health Organization Classification of Tumours; Pathology & Genetics. 2004. Available from: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb10/BB10.pdf.
15. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. Präsentation vom 23.2.2018, T. Blum, H. Barlag. 7. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2018. 2018. Available from: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/7._boqk_2018/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMTgvTHVuZ2VfUUtfRnJlaXRhZ18yMzAyMTgucGRm.
16. De Castro J, Tagliaferri P, De Lima V, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PI v OTAL study. European journal of cancer care. 2017;26(6):e12734.
17. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, von der Schulenburg J-MG, Mezger J, et al. EGFR Mutation Status and First-Line Treatment in Patients with Stage III/IV Non–Small Cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2015;24(8):1254-61.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 19. Oktober 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4604/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_TrG.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) vom 03. August 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 16. März 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4252/2017-03-16_AM-RL-XII_Crizotinib_D-261_TrG.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 17. Januar 2019. 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-134, Firma Bristol-Myers Squibb

GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs 29.07.2020; Niederschrift vom 31.08.2020. 2020.

23. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(9):1243-60.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Afatinib vom 5. November 2015. 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Juni 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-Rl-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf.
26. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee). 2020. Available from: https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf.
27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer, Version 8.2020. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
28. Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee J-S, Schenker M, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab+ ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. American Society of Clinical Oncology; 2020.
29. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Addendum 01 to the Final Clinical Study Report for Study CA2099LA, A PHASE 3, RANDOMIZED STUDY OF NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY VS CHEMOTHERAPY ALONE AS FIRST LINE THERAPY IN STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). Report Date 02.06.2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020.
30. Bristol-Myers Squibb. CA209-9LA Additional Analyses: Table 5.1.2: Time to Definitive Deterioration (Randomized Population); data on file. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020.
31. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Datenstand: 31.07.2019. 2019. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
32. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 vom 27.06.2019. 2019. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-

Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199015.xlsx.

33. Bristol-Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation; data on file. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) vom 19. September 2019. 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) vom 19. September 2019. 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) vom 2. April 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4237/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin) vom 2. April 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4240/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-473.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20. August 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 378, Stand: 30.03.2016. Köln 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 674, Stand: 11.10.2018. 2018. Available from: https://www.g-

ba.de/downloads/92-975-2507/2018-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-369.pdf.

41. Tumorregister München. ICD-10 C34: Kleinzell. BC Survival; Diagnosejahr 1998-2018; Erstellungsdatum 10.01.2020. 2020. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.
42. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. BMJ open. 2013;3(4).
43. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Current Medical Research and Opinion. 2014;30(3):447-61.
44. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (Cyramza®). Modul 3 A. Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. Stand: 23. Februar 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf.
45. Tessen HW. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). Siebte Zwischenauswertung. Datenstand 31.01.2014. Entnommen aus: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nintedanib (Vargatef®). Modul 3A. Originalquelle nicht öffentlich verfügbar. 2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.
46. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375:1823-33.
47. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13), Stand: 14. April 2020. 2020. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html.
48. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). 2020. Available from: http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:39194774D.
49. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (Opdivo®). Modul 3C. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen. Stand: 28.04.2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1449/2016-04-28_Modul3C_Nivolumab.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 360 mg parenteral	17,4	1
Ipilimumab		Zyklen: alle 6 Wochen 1 x 1 mg/kg KG parenteral	8,7	1
Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 − 100 mg/qm KOF parenteral	2	1
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	2	1
+ Vinorelbin		Zyklen: alle 3 Wochen 2 x 25 − 30 mg/qm KOF parenteral	2	2
+ Gemcitabin		Zyklen: alle 3 Wochen 2 x 1.250 mg/qm KOF parenteral	2	2
+ Docetaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	2	1
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/qm KOF parenteral	2	1
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Zyklen: alle 3 Wochen 3 x 100 mg/qm KOF parenteral	2	3
+ Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	2	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilpopulation PD-L1 < 50 %				
platinbasierte Chemotherapie (allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab)				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 − 100 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ Vinorelbin		Zyklen: alle 3 Wochen 2 x 25 − 30 mg/qm KOF parenteral	17,4	2
+ Gemcitabin		Zyklen: alle 3 Wochen 2 x 1.250 mg/qm KOF parenteral	17,4	2
+ Docetaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Zyklen: alle 3 Wochen 3 x 100 mg/qm KOF parenteral	17,4	3
+ Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 200 mg parenteral	17,4	1
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.				
ALK = Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; qm = Quadratmeter				

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

Vorgehensweise

Platinbasierte Chemotherapie kommt in der vorliegenden Nutzenbewertung in folgenden drei Therapieregimen vor:

- in Kombination mit Nivolumab + Ipilimumab als Teil des zu bewertenden Arzneimittels
- allein (d.h. als eigenes Therapieregime) als eigenständige ZVT-Alternative
- in Kombination mit Pembrolizumab als Teil dieser ZVT-Alternative.

Für die Kombination mit Pembrolizumab ist nur ein Teil der platinbasierten Chemotherapie zugelassen, nämlich Cis- oder Carboplatin + Pemetrexed (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) sowie Carboplatin + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie).

Die Zyklenanzahl der platinbasierten Chemotherapie ist beim zum bewertenden Arzneimittel mit 2 Zyklen gemäß Fachinformation (1, 2) deutlich kürzer als bei der ZVT (sowohl allein als auch in Kombination mit Pembrolizumab) mit 17,4 Zyklen (Standardisierung der Behandlungsdauer auf ein Jahr aufgrund fehlender Angaben zur Dauer der Behandlung in den Fachinformationen). Bis auf die Zyklenanzahl ist die Art der jeweils zugelassenen platinbasierten Chemotherapie über die Therapieregime hinweg identisch. Daher sind die Kosten der Arzneimittel bzw. Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Leistung (außer für die Antiemese) für die platinbasierte Chemotherapie gleich und werden in den entsprechenden Tabellen (Tabelle 3-6 und Tabelle 3-8) nicht separat je nach Therapieregime dargestellt.

Die platinbasierte Chemotherapie wird in allen Kostentabellen außer der Tabelle 3-10 für die Jahrestherapiekosten entsprechend der Spruchpraxis des G-BA zusammengefasst dargestellt, da sich bzgl. der Kombination mit Cis- oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner (Drittgenerationszytostatikum) ergeben (3-5).

Laut Fachinformation wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert (6). Den Fachinformationen der Kombinationspartner und der Spruchpraxis des G-BA entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/qm, in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/qm und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/qm (3-5, 7-13).

Für Carboplatin wird entsprechend der Spruchpraxis des G-BA eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt (3-5).

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA wird das dreiwöchige Therapieschema herangezogen (10).

Behandlungsmodus

Tabelle 3-3 weist für erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation die Angaben zu den Behandlungsmodi der zu bewertenden Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Chemotherapie allein oder in Kombination mit Pembrolizumab für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % bzw. Pembrolizumab als Monotherapie für die Teilpopulation PD-L1 ≥ 50 % aus.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi und die daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Behandlungen wurden den jeweiligen Fachinformationen bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (sog. Off-Label-Use) entnommen (1, 2, 6-9, 12-17). Carboplatin wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 3 Wochen in einer Dosierung von AUC = 6 mg*min/ml in der Kombinationstherapie mit Nab-Paclitaxel eingesetzt (14). Laut Spruchpraxis des G-BA wird diese Dosierung mit einer Dosierung von 500 mg/qm KOF (entspricht 950 mg) gleichgesetzt und für die weiteren Berechnungen angesetzt (3-5, 10, 11). Für die zu bewertende Therapie beträgt die Dauer der platinbasierten Chemotherapie gemäß Fachinformationen 2 Zyklen (1, 2). Die übrigen Fachinformationen bzw. die Anlage VI enthalten keine Angaben zur Dauer der Behandlung. Daher wird für Nivolumab und Ipilimumab sowie für die ZVT davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt (18).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie			
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 360 mg parenteral	17,4
Ipilimumab		Zyklen: alle 6 Wochen 1 x 1 mg/kg KG parenteral	8,7
Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 − 100 mg/qm KOF parenteral	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	2
+ Vinorelbin		Zyklen: alle 3 Wochen 2 x 25 − 30 mg/qm KOF parenteral	4
+ Gemcitabin		Zyklen: alle 3 Wochen 2 x 1.250 mg/qm KOF parenteral	4
+ Docetaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	2
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/qm KOF parenteral	2
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Zyklen: alle 3 Wochen 3 x 100 mg/qm KOF parenteral	6
+ Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilpopulation PD-L1 < 50 %			
platinbasierte Chemotherapie (allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab)			
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 − 100 mg/qm KOF parenteral	17,4
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ Vinorelbin		Zyklen: alle 3 Wochen 2 x 25 − 30 mg/qm KOF parenteral	34,8
+ Gemcitabin		Zyklen: alle 3 Wochen 2 x 1.250 mg/qm KOF parenteral	34,8
+ Docetaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Zyklen: alle 3 Wochen 3 x 100 mg/qm KOF parenteral	52,2
+ Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 200 mg parenteral	17,4
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.			
ALK = Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; qm = Quadratmeter			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	17,4	360 mg (dafür 4 x 40 mg OPDIVO® DFL + 2 x 100 mg OPDIVO® DFL)	6.264 mg (Nivolumab 69,6 DFL à 40 mg + 34,8 DFL à 100 mg)
Ipilimumab		8,7	100 mg (1 mg/kg KG: entspricht 77 mg; dafür 2 x 50 mg YERVOY® DFL)	870 mg (Ipilimumab 17,4 DFL à 50 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	2	150 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 142,5 mg; dafür 1 x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	300 mg (Cisplatin 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 100 mg)
		2	160 mg (80 mg/qm KOF: entspricht 152 mg; dafür 1 x 10 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	320 mg (Cisplatin 2 DFL à 10 mg + 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 100 mg)
		2	200 mg (100 mg/qm KOF: entspricht 190 mg; dafür 2 x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	400 mg (Cisplatin 4 DFL à 100 mg)
Carboplatin		2	950 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 950 mg; dafür 2 x 450 mg Carboplatin Kabi DFL + 1 x 50 mg Carboplatin Kabi DFL)	1.900 mg (Carboplatin 4 DFL à 450 mg + 2 DFL à 50 mg)
+ Vinorelbin		4	50 mg (25 mg/qm KOF: entspricht 47,5 mg; dafür 1 x 50 mg Vinorelbin axios DFL)	200 mg (Vinorelbin 4 DFL à 50 mg)
		4	60 mg (30 mg/qm KOF: entspricht 57 mg; dafür 1 x 10 mg Vinorelbin axios DFL + 1 x 50 mg Vinorelbin axios DFL)	240 mg (Vinorelbin 4 DFL à 10 mg + 4 DFL à 50 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
+ Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	4	2400 mg (1250 mg/qm KOF: entspricht 2.375 mg; dafür 2 x 200 mg Gemcitabin HEXAL DFL + 1 x 2.000 mg Gemcitabin HEXAL DFL)	9.600 mg (Gemcitabin 8 DFL à 200 mg + 4 DFL à 2000 mg)
+ Docetaxel		2	160 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 142,5 mg; dafür 2 x 80 mg Docetaxel axios DFL)	320 mg (Docetaxel 4 DFL à 80 mg)
+ Paclitaxel		2	350 mg (175 mg/qm KOF: entspricht 332,5 mg; dafür 1 x 150 mg Paclitaxel Kabi DFL + 2 x 100 mg Paclitaxel Kabi DFL)	700 mg (Paclitaxel 2 DFL à 150 mg + 4 DFL à 100 mg)
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		6	200 mg (100 mg/qm KOF: entspricht 190 mg; dafür 2 x 100 mg Abraxane® DFL)	1.200 mg (Nab-Paclitaxel 12 DFL à 100 mg)
+ Pemetrexed		2	1000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 950 mg; dafür 2 x 500 mg ALIMTA® DFL)	2.000 mg (Pemetrexed 4 DFL à 500 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilpopulation PD-L1 < 50 %				
platinbasierte Chemotherapie (allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab)				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %	17,4	150 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 142,5 mg; dafür 1 x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	2.610 mg (Cisplatin 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 100 mg)
		17,4	160 mg (80 mg/qm KOF: entspricht 152 mg; dafür 1 x 10 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	2.784 mg (Cisplatin 17,4 DFL à 10 mg + 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 100 mg)
		17,4	200 mg (100 mg/qm KOF: entspricht 190 mg; dafür 2 x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	3.480 mg (Cisplatin 34,8 DFL à 100 mg)
Carboplatin		17,4	950 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 950 mg; dafür 2 x 450 mg Carboplatin Kabi DFL + 1 x 50 mg Carboplatin Kabi DFL)	16.530 mg (Carboplatin 34,8 DFL à 450 mg + 17,4 DFL à 50 mg)
+ Vinorelbin		34,8	50 mg (25 mg/qm KOF: entspricht 47,5 mg; dafür 1 x 50 mg Vinorelbin axios DFL)	1.740 mg (Vinorelbin 34,8 DFL à 50 mg)
		34,8	60 mg (30 mg/qm KOF: entspricht 57 mg; dafür 1 x 10 mg Vinorelbin axios DFL +	2.088 mg (Vinorelbin 34,8 DFL à 10 mg + 34,8 DFL à 50 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
			1 x 50 mg Vinorelbin axios DFL)	
+ Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %	34,8	2.400 mg (1.250 mg/qm KOF: entspricht 2.375 mg; dafür 2 x 200 mg Gemcitabin HEXAL DFL + 1 x 2.000 mg Gemcitabin HEXAL DFL)	83.520 mg (Gemcitabin 69,6 DFL à 200 mg + 34,8 DFL à 2000 mg)
+ Docetaxel		17,4	160 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 142,5 mg; dafür 2 x 80 mg Docetaxel axios DFL)	2.784 mg (Docetaxel 34,8 DFL à 80 mg)
+ Paclitaxel		17,4	350 mg (175 mg/qm KOF: entspricht 332,5 mg; dafür 1 x 150 mg Paclitaxel Kabi DFL + 2 x 100 mg Paclitaxel Kabi DFL)	6.090 mg (Paclitaxel 17,4 DFL à 150 mg + 34,8 DFL à 100 mg)
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		52,2	200 mg (100 mg/qm KOF: entspricht 190 mg; dafür 2 x 100 mg Abraxane® DFL)	10.440 mg (Nab-Paclitaxel 104,4 DFL à 100 mg)
+ Pemetrexed		17,4	1.000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 950 mg; dafür 2 x 500 mg ALIMTA® DFL)	17.400 mg (Pemetrexed 34,8 DFL à 500 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	17,4	200 mg (dafür 2 x 100 mg KEYTRUDA® DFL)	3.480 mg (Pembrolizumab 34,8 DFL à 100 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
ALK = Anaplastische Lymphom-Kinase; DFL = Durchstechflasche; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; qm = Quadratmeter				

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

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel, in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (sog. Off-Label-Use) bei Carboplatin bzw. entsprechend der Vorgehensweise des G-BA in den frühen Nutzenbewertungen in vergleichbaren Anwendungsgebieten bei Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel (3-5, 10, 11) und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag. Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA wurde für die Berechnungen von Vinorelbin 10 Durchstechflaschen herangezogen und für die Berechnung der übrigen Chemotherapien (Infusionslösungen) ausschließlich Packungen verwendet, die jeweils 1 Durchstechflasche des entsprechenden Wirkstoffs in der jeweiligen Wirkstärke enthalten (11).

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet (19). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 77,0 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois (20) die durchschnittliche Körperoberfläche mit 1,90 m^2 berechnet:

$$\text{Körperoberfläche} = \text{Körpergewicht}^{0,425} * \text{Körpergröße}^{0,725} * 71,84$$

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

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen (21).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

Nivolumab wird entsprechend den Angaben der Fachinformation von OPDIVO® alle 3 Wochen in der Dosis von 360 mg infundiert (1). Je Behandlungstag sind 4 Durchstechflaschen zu 40 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 69,6 Durchstechflaschen zu 40 mg plus 34,8 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 6.264 mg Nivolumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ipilimumab

Ipilimumab wird entsprechend den Angaben der Fachinformation von YERVOY® alle 6 Wochen in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht (entspricht 77 mg) infundiert (2). Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 50 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 17,4 Durchstechflaschen zu 50 mg (entspricht 870 mg Ipilimumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der platinbasierten Chemotherapie

Die Verbräuche der Drittgenerationszytostatika sind bzgl. des platinhaltigen Kombinationspartners (Cis- oder Carboplatin) identisch. Zudem sind für die drei Therapieregime der platinbasierten Chemotherapie (in Kombination mit Nivolumab + Ipilimumab; ZVT: allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab) die Verbräuche pro Gabe gleich und die Jahresdurchschnittsverbräuche hängen nur von der unterschiedlichen Zyklenanzahl ab: 2 Zyklen für das zu bewertende Arzneimittel und 17,4 Zyklen für die ZVT. Daher werden die Verbräuche der platinbasierten Chemotherapie zusammenfassend nach Wirkstoff beschrieben unter Angabe der unterschiedlichen Jahresdurchschnittsverbräuche für das zu bewertende Arzneimittel bzw. die ZVT.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin

Cisplatin wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 3 Wochen in einer vom Kombinationspartner abhängigen Dosierung von 75 − 100 mg/qm KOF (entspricht 142,5 − 190 mg) in der Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum eingesetzt (6).

Der Einsatz von 75 mg/qm KOF (entspricht 142,5 mg) Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit Vinorelbin (untere Spanne), Gemcitabin (untere Spanne), Docetaxel bzw. Pemetrexed empfohlen (7, 8, 12, 13). Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 1 Durchstechflasche zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch wird pro Patient abhängig von den Behandlungstagen (1 Behandlungstag pro Zyklus) Folgendes für die weiteren Berechnungen angesetzt:

- Zu bewertendes Arzneimittel (2 Zyklen): 2 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 300 mg Cisplatin pro Jahr)
- ZVT (17,4 Zyklen): 17,4 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 17,4 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 2.610 mg Cisplatin pro Jahr)

Der Einsatz von 80 mg/qm KOF (entspricht 152 mg) Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel empfohlen (9). Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 10 mg plus 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 1 Durchstechflasche zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch wird pro Patient abhängig von den Behandlungstagen (1 Behandlungstag pro Zyklus) Folgendes für die weiteren Berechnungen angesetzt:

- Zu bewertendes Arzneimittel (2 Zyklen): 2 Durchstechflaschen zu 10 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 320 mg Cisplatin pro Jahr)
- ZVT (17,4 Zyklen): 17,4 Durchstechflaschen zu 10 mg plus 17,4 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 17,4 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 2.784 mg Cisplatin pro Jahr)

Der Einsatz von 100 mg/qm KOF (entspricht 190 mg) Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit Vinorelbin (obere Spanne) bzw. Gemcitabin (obere Spanne) empfohlen (7, 12). Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch wird pro Patient abhängig von den Behandlungstagen (1 Behandlungstag pro Zyklus) Folgendes für die weiteren Berechnungen angesetzt:

- Zu bewertendes Arzneimittel (2 Zyklen): 4 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 400 mg Cisplatin pro Jahr)
- ZVT (17,4 Zyklen): 34,8 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 3.480 mg Cisplatin pro Jahr)

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carboplatin

Carboplatin wird sowohl beim Off-Label-Use entsprechend den Angaben in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie als auch in der zugelassenen Kombination mit Nab-Paclitaxel entsprechend der Spruchpraxis des G-BA in einer Dosierung von 500 mg/qm KOF (entspricht 950 mg) eingesetzt (3-5, 10, 11, 14, 17). Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 450 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch wird pro Patient abhängig von den Behandlungstagen (1 Behandlungstag pro Zyklus) Folgendes für die weiteren Berechnungen angesetzt:

- Zu bewertendes Arzneimittel (2 Zyklen): 2 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 4 Durchstechflaschen zu 450 mg (entspricht 1.900 mg Carboplatin pro Jahr)

- ZVT (17,4 Zyklen): 17,4 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 34,8 Durchstechflaschen zu 450 mg (entspricht 16.530 mg Carboplatin pro Jahr)

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Vinorelbin

Vinorelbin wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 3 Wochen 2-mal in einer Dosierung von 25 – 30 mg/qm KOF (entspricht 47,5 − 57 mg) eingesetzt (7). Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 50 mg bis 1 Durchstechflasche zu 10 mg plus 1 Durchstechflasche zu 50 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch wird pro Patient abhängig von den Behandlungstagen (2 Behandlungstage pro Zyklus) Folgendes für die weiteren Berechnungen angesetzt:

- Zu bewertendes Arzneimittel (2 Zyklen): 4 Durchstechflaschen zu 50 mg bis 4 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 4 Durchstechflaschen zu 10 mg (entspricht 200 – 240 mg Vinorelbin pro Jahr)

- ZVT (17,4 Zyklen): 34,8 Durchstechflaschen zu 50 mg bis 34,8 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 34,8 Durchstechflaschen zu 10 mg (entspricht 1.740 – 2.088 mg Vinorelbin pro Jahr)

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Gemcitabin

Gemcitabin wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle drei Wochen 2-mal in einer Dosierung von 1.250 mg/qm KOF (entspricht 2.375 mg) eingesetzt (12). Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 200 mg plus 1 Durchstechflasche zu 2.000 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch wird pro Patient abhängig von den Behandlungstagen (2 Behandlungstage pro Zyklus) Folgendes für die weiteren Berechnungen angesetzt:

- Zu bewertendes Arzneimittel (2 Zyklen): 8 Durchstechflaschen zu 200 mg plus 4 Durchstechflaschen zu 2.000 mg (entspricht 9.600 mg Gemcitabin pro Jahr)

- ZVT (17,4 Zyklen): 69,6 Durchstechflaschen zu 200 mg plus 34,8 Durchstechflaschen zu 2.000 mg (entspricht 83.520 mg Gemcitabin pro Jahr)

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel

Docetaxel wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/qm KOF (entspricht 142,5 mg) eingesetzt (8). Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 80 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch wird pro Patient abhängig von den Behandlungstagen (1 Behandlungstag pro Zyklus) Folgendes für die weiteren Berechnungen angesetzt:

- Zu bewertendes Arzneimittel (2 Zyklen): 4 Durchstechflaschen zu 80 mg (entspricht 320 mg Docetaxel pro Jahr)
- ZVT (17,4 Zyklen): 34,8 Durchstechflaschen zu 80 mg (entspricht 2.784 mg Docetaxel pro Jahr)

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Paclitaxel

Paclitaxel wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 3 Wochen in einer Dosierung von 175 mg/qm KOF (entspricht 332,5 mg) eingesetzt (9). Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 100 mg plus 1 Durchstechflasche zu 150 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch wird pro Patient abhängig von den Behandlungstagen (1 Behandlungstag pro Zyklus) Folgendes für die weiteren Berechnungen angesetzt:

- Zu bewertendes Arzneimittel (2 Zyklen): 4 Durchstechflaschen zu 100 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 150 mg (entspricht 700 mg Paclitaxel pro Jahr)
- ZVT (17,4 Zyklen): 34,8 Durchstechflaschen zu 100 mg plus 17,4 Durchstechflaschen zu 150 mg (entspricht 6.090 mg Paclitaxel pro Jahr)

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nab-Paclitaxel

Nab-Paclitaxel wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 3 Wochen 3-mal in einer Dosierung von 100 mg/qm KOF (entspricht 190 mg) eingesetzt (14). Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch wird pro Patient abhängig von den Behandlungstagen (3 Behandlungstage pro Zyklus) Folgendes für die weiteren Berechnungen angesetzt:

- Zu bewertendes Arzneimittel (2 Zyklen): 12 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 1.200 mg Nab-Paclitaxel pro Jahr)
- ZVT (17,4 Zyklen): 104,4 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 10.440 mg Nab-Paclitaxel pro Jahr)

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pemetrexed

Pemetrexed wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 3 Wochen in einer Dosierung von 500 mg/qm KOF (entspricht 950 mg) eingesetzt (13). Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 500 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch wird pro Patient abhängig von den Behandlungstagen (1 Behandlungstag pro Zyklus) Folgendes für die weiteren Berechnungen angesetzt:

- Zu bewertendes Arzneimittel (2 Zyklen): 4 Durchstechflaschen zu 500 mg (entspricht 2.000 mg Pemetrexed pro Jahr)

- ZVT (17,4 Zyklen): 34,8 Durchstechflaschen zu 500 mg (entspricht 17.400 mg Pemetrexed pro Jahr)

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pembrolizumab

Pembrolizumab wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 3 Wochen in einer Dosierung von 200 mg infundiert (16). Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie mit platinbasierter Chemotherapie pro Patient 34,8 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 3.480 mg Pembrolizumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
zu bewertende Therapie		
Nivolumab (OPDIVO®)	530,60 €; 40 mg; DFL	499,30 € [1,77 €(1); 29,53 €(2)]
	1.310,35 €; 100 mg; DFL	1.234,77 € [1,77 €(1); 73,81 €(2)]
Ipilimumab (YERVOY®)	3.752,03 €; 50 mg; DFL	3.533,72 € [1,77 €(1); 216,54 €(2)]
zu bewertende Therapie sowie zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin (Cisplatin NeoCorp)	17,86 €; 10 mg; DFL	15,74 € [1,77 €(1); 0,35 €(2)]
	46,26 €; 50 mg; DFL	39,88 € [1,77 €(1); 4,61 €(2)]
	81,75 €; 100 mg; DFL	70,76 € [1,77 €(1); 9,22 €(2)]
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	33,51 €; 50 mg; DFL	30,63 € [1,77 €(1); 1,11 €(2)]
	222,22 €; 450 mg; DFL	210,16 € [1,77 €(1); 10,29 €(2)]
+ Vinorelbin (Vinorelbin axios)	286,33 €; 10 x 10 mg; DFL	271,14 € [1,77 €(1); 13,42 €(2)]
	1.388,38 €; 10 x 50 mg; DFL	1.319,54 € [1,77 €(1); 67,07 €(2)]
+ Gemcitabin (Gemcitabin HEXAL)	27,85 €; 200 mg; DFL	25,25 € [1,77 €(1); 0,83 €(2)]
	189,07 €; 2.000 mg; DFL	178,62 € [1,77 €(1); 8,68 €(2)]
+ Docetaxel (Docetaxel axios)	570,26 €; 80 mg; DFL	541,25 € [1,77 €(1); 27,24 €(2)]
+ Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)	438,62 €; 150 mg; DFL	416,02 € [1,77 €(1); 20,83 €(2)]
	295,73 €; 100 mg; DFL	280,09 € [1,77 €(1); 13,87 €(2)]
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin) (Abraxane®)	418,27 €; 100 mg; DFL	363,59 € [1,77 €(1); 52,91 €(2)]
+ Pemetrexed (ALIMTA®)	2.469,43 €; 500 mg; DFL	2.088,25 € [1,77 €(1); 379,41 €(2)]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	2.960,49 €; 100 mg; DFL	2.788,55 € [1,77 €(1); 170,17 €(2)]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
AMG = Arzneimittelgesetz; DFL = Durchstechflasche; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SGB = Sozialgesetzbuch (1) Abgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130 b SGB V. (2) Rabatt nach § 130 Abs.1 SGB V. Stand Lauer-Taxe: 01.09.2020		

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

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 01.09.2020 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO® InfoSystem) der ausgewählten Packungen (22). Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Bei einer Kombination von mehreren Wirkstärken wurden die Handelsformen von demjenigen pU ausgewählt, von dem die Kombination am günstigsten ist. Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA wurde für die Berechnungen von Vinorelbin 10 Durchstechflaschen herangezogen und für die Berechnung der übrigen Chemotherapien (Infusionslösungen) ausschließlich Packungen verwendet, die jeweils 1 Durchstechflasche des entsprechenden Wirkstoffs in der jeweiligen Wirkstärke enthalten (11). Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

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

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

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

angegebenen Apothekenabgabepreise sind inkl. des zur Abgabe des Dossiers und Datenstands der Lauer-Taxe (01.09.2020) gültigen reduzierten MwSt-Satzes von 16 %.

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Die Apothekenabgabepreise für Nivolumab (OPDIVO®) mit den Wirkstärken 40 mg bzw. 100 mg betragen 530,60 € bzw. 1.310,35 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 499,30 € bzw. 1.234,77 €.

Angaben zu den Kosten von Ipilimumab

Der Apothekenabgabepreis für Ipilimumab (YERVOY®) mit der Wirkstärke 50 mg beträgt 3.752,03 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 3.533,72 €.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin

Die Apothekenabgabepreise für Cisplatin (Cisplatin NeoCorp) mit den Wirkstärken 10 mg, 50 mg bzw. 100 mg betragen 17,86 €, 46,26 € bzw. 81,75 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 15,74 €, 39,88 € bzw. 70,76 €.

Angaben zu den Kosten von Carboplatin

Es wurde das günstigste für den Off-Label-Use verwendbare Arzneimittel für die Kostenberechnung ausgewählt. Die Apothekenabgabepreise für Carboplatin (Carboplatin Kabi®) mit den Wirkstärken 50 mg, bzw. 450 mg betragen 33,51 € bzw. 222,22 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 30,63 € bzw. 210,16 €.

Angaben zu den Kosten von Vinorelbin

Die Apothekenabgabepreise für Vinorelbin (Vinorelbin axios) mit den Wirkstärken 10x 10 mg, bzw. 10x 50 mg betragen 286,33 € bzw. 1.388,38 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 271,14 € bzw. 1319,54 €, was einem Stückpreis von 27,11 € bzw. 131,95 € entspricht.

Angaben zu den Kosten von Gemcitabin

Die Apothekenabgabepreise für Gemcitabin (Gemcitabin HEXAL) mit den Wirkstärken 200 mg, bzw. 2.000 mg betragen 27,85 € bzw. 189,07 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 25,25 € bzw. 178,62 €.

Angaben zu den Kosten von Docetaxel

Der Apothekenabgabepreis für Docetaxel (Docetaxel axios) mit der Wirkstärke 80 mg beträgt 570,26 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 541,25 €.

Angaben zu den Kosten von Paclitaxel

Die Apothekenabgabepreise für Paclitaxel (Paclitaxel Kabi) mit den Wirkstärken 100 mg bzw. 150 mg betragen 295,73 € bzw. 438,62 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 280,09 € bzw. 416,02 €.

Angaben zu den Kosten von Nab-Paclitaxel

Der Apothekenabgabepreis für Nab-Paclitaxel (Abraxane®) mit der Wirkstärke 100 mg beträgt 418,27 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 363,59 €.

Angaben zu den Kosten von Pemetrexed

Der Apothekenabgabepreis für Pemetrexed (ALIMTA®) mit der Wirkstärke 500 mg beträgt 2.469,43 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 2.088,25 €.

Angaben zu den Kosten von Pembrolizumab

Der Apothekenabgabepreis für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) mit der Wirkstärke 100 mg beträgt 2.960,49 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 2.788,55 €.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Art der Leistung**	**Kosten pro Einheit in Euro**	**Anzahl pro Zyklus**	**Anzahl pro Patient pro Jahr**	**Kosten pro Patient pro Jahr in Euro**
zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	17,4	1.235,40 €
Ipilimumab		71,00 €	1	8,7	617,70 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Art der Leistung**	**Kosten pro Einheit in Euro**	**Anzahl pro Zyklus**	**Anzahl pro Patient pro Jahr**	**Kosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	2	162,00 €
Carboplatin		81,00 €	1	2	162,00 €
+ Vinorelbin		81,00 €	2	4	324,00 €
+ Gemcitabin		81,00 €	2	4	324,00 €
+ Docetaxel		81,00 €	1	2	162,00 €
+ Paclitaxel		81,00 €	1	2	162,00 €
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		81,00 €	3	6	486,00 €
+ Pemetrexed		81,00 €	1	2	162,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilpopulation PD-L1 < 50 %					
platinbasierte Chemotherapie (allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab)					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
Carboplatin		81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ Vinorelbin		81,00 €	2	34,8	2.818,80 €
+ Gemcitabin		81,00 €	2	34,8	2.818,80 €
+ Docetaxel		81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ Paclitaxel		81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		81,00 €	3	52,2	4.228,20 €
+ Pemetrexed		81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	17,4	1.235,40 €
PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1					

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert (u.a. (3-5, 10, 11)).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

> „Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.
>
> Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs.

> 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“ (5).

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation i.d.R. eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet (3-5, 10, 11).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**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 bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %	<u>Begleitmedikation[(1)]: Antiemese</u> *<u>Akute Phase (Tag 1 des Zyklus)</u>* 5-HT_3-RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1 x/Tag, i.v.)	1 x pro Zyklus	2
		NK_1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag)	1 x pro Zyklus	2
		Dexamethason 12 mg/Tag, oral	1 x pro Zyklus	2
		<u>Verzögerte Phase (Tag 2 − 4 des Zyklus)</u> Aprepitant 80 mg/Tag, Tag 2 – 3	2 x pro Zyklus	4
		Dexamethason 8 mg/Tag, oral	3 x pro Zyklus	6
		<u>Begleitmedikation[(2)]:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1 x pro Zyklus	2
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 − 4,4 l/Tag	1 x pro Zyklus	2
		<u>Prädiagnostik[(3)]:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1 x pro Zyklus	2
+ Docetaxel		<u>Begleitmedikation[(4)]:</u> Dexamethason 2 x 8 mg/Tag, oral	3 x pro Zyklus	6
		Filgrastim, 0,5 Mio.E. (5 µg) pro kg KG pro Tag	14 Tage pro Zyklus	28
+ Paclitaxel		<u>Prämedikation[(5)]:</u> Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	1 x pro Zyklus	2
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v.	1 x pro Zyklus	2
		Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.	1 x pro Zyklus	2
+ Pemetrexed		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation[(6)]:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	3 x pro Zyklus	6
		Folsäure: 350 − 1.000 µg/Tag, oral	kontinuierlich	42
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	1 x vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann jeden 3. Zyklus	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**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**
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilpopulation PD-L1 < 50 %				
platinbasierte Chemotherapie (allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab)				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %	<u>Begleitmedikation[(1)]: Antiemese</u> *<u>Akute Phase (Tag 1 des Zyklus)</u>* 5-HT_3-RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1 x/Tag, i.v.)	1 x pro Zyklus	17,4
		NK_1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag)	1 x pro Zyklus	17,4
		Dexamethason 12 mg/Tag, oral	1 x pro Zyklus	17,4
		<u>Verzögerte Phase (Tag 2 − 4 des Zyklus)</u> Aprepitant 80 mg/Tag, Tag 2 – 3	2 x pro Zyklus	34,8
		Dexamethason 8 mg/Tag, oral	3 x pro Zyklus	52,2
		<u>Begleitmedikation[(2)]:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1 x pro Zyklus	17,4
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 − 4,4 l/Tag	1 x pro Zyklus	17,4
		<u>Prädiagnostik[(3)]:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1 x pro Zyklus	17,4
+ Docetaxel		<u>Begleitmedikation[(4)]:</u> Dexamethason 2 x 8 mg/Tag, oral	3 x pro Zyklus	52,2
		Filgrastim, 0,5 Mio.E. (5 µg) pro kg KG pro Tag	14 Tage pro Zyklus	243,6
+ Paclitaxel		<u>Prämedikation[(5)]:</u> Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	1 x pro Zyklus	17,4
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v.	1 x pro Zyklus	17,4
		Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.	1 x pro Zyklus	17,4
+ Pemetrexed		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation[(6)]:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	3 x pro Zyklus	52,2
		Folsäure: 350 − 1.000 µg/Tag, oral	kontinuierlich	365
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	1 x vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann jeden 3. Zyklus	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	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
5-HT_3 = 5-Hydroxytryptamin 3; ALK = Anaplastische Lymphom-Kinase; EBM =Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-Lsg. = Infusionslösung; i.m. = intramuskulär; i.v. = intravenös; KG = Körpergewicht; Mio.E. = Millionen Einheiten; NK_1 = Neurokinin 1; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RA = Rezeptor-Antagonist (1) Antiemetische Begleitmedikation für hoch emetogene Therapie laut Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie (23), der frühen Nutzenbewertung von Rolapitant (24) und der Fachinformation von Aprepitant (25). (2) Begleitmedikation lt. Fachinformation Cisplatin NeoCorp (6). (3) Prädiagnostik lt. Fachinformation Cisplatin NeoCorp (6). (4) Begleitmedikation lt. Fachinformation Docetaxel axios (8). (5) Prämedikation lt. Fachinformation Paclitaxel Kabi (9). (6) Prämedikation lt. Beschluss des G-BA zu Osimertinib (5).				

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

Nachfolgend werden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die jeweiligen Therapien beschrieben.

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Cisplatin

Antiemese

Laut Fachinformation ist bei der Verabreichung von Cisplatin auf eine ausreichende antiemetische Therapie, am besten mit Serotonin-Rezeptorantagonisten (5-HT_3-Rezeptorangonisten) mit oder ohne Dexamethason zu achten (26). Der G-BA bestätigt, dass in der klinischen Praxis vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert ist. BMS nimmt zur Kenntnis, dass der G-BA die Kosten für die Antiemese nicht beziffert, da aus seiner Sicht in der Fachinformation von Cisplatin keine konkretisierenden Angaben hierzu gemacht werden (11). Ausgehend von der dargestellten Information aus der Fachinformation lassen sich unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten aus Sicht von BMS hinreichend konkrete Angaben zur Bestimmung der Kosten machen.

Die S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten stuft die Therapie mit Cisplatin als hoch emetogen ein (23). Dafür empfiehlt die Leitlinie folgendes antiemetisches Begleitmedikationsschema: In der aktiven Phase die Kombination aus einem NK1-

Rezeptorantagonisten, einem 5-HT_3-Rezeptorangonisten und Dexamethason sowie in der verzögerten Phase Dexamethason und der NK1-Rezeptorantagonist Aprepitant, falls dieser in der akuten Phase gegeben wurde.

Die Kosten der Antiemese wurden entsprechend dem G-BA Beschluss zum NK1-Rezeptorantagonisten Rolapitant berechnet: Das insgesamt günstigste antiemetische Begleitmedikationsschema für 1 Zyklus wurde ausgewählt. Es wurden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die Kosten für die Antiemese bei Gabe von Cisplatin in den drei Therapieregimen der platinbasierten Chemotherapie (in Kombination mit Nivolumab + Ipilimumab, allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab) ergaben sich aus der entsprechenden Zyklusanzahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen war (24, 27). Weiterhin wurden die Behandlungsschemata aus den Fachinformationen der NK1-Rezeptorantagonisten entnommen. Im Falle der Kombination mit den 5-HT_3-Rezeptorangonisten Ondansetron oder Granisetron wurde zur Darstellung eines Kostenbereichs jeweils das minimale (günstigste) und das maximale (kostenintensivste) Therapieschema ermittelt, wobei sowohl intravenöse als auch orale Darreichungsformen berücksichtigt wurden. Bei Kombinationen mit dem 5-HT_3-Rezeptorangonisten Palonosetron ergab sich nur ein Therapieschema (24).

Folgendes antiemetisches Begleitmedikationsschema ist insgesamt am günstigsten: Die Kombination aus dem NK1-Rezeptorantagonisten Aprepitant, dem 5-HT_3-Rezeptorangonisten Granisetron (1 mg i.v.) und Dexamethason, gefolgt von Aprepitant und Dexamethason in der verzögerten Phase:

- Akute Phase (Tag 1 des Zyklus):
  - 125 mg Aprepitant (25)
  - Standarddosis des 5-HT_3-Rezeptorantagonisten. Unter den 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten ist Granisetron 1 mg i.v. am günstigsten. Das kostenintensivste Therapieschema von Granisetron ist 3 mg i.v. Mittels dieser beiden Therapieschemata wird der Kostenbereich für den 5-HT_3-Rezeptorantagonisten dargestellt.
  - 12 mg Dexamethason oral
- Verzögerte Phase (Tag 2 − 4 des Zyklus)
  - 80 mg Aprepitant 1-mal pro Tag am Tag 2 und 3
  - 8 mg Dexamethason oral 1-mal pro Tag.

Für Dexamethason in der akuten und verzögerten Phase wurden entsprechend dem G-BA Beschluss zu Rolapitant die Präparate mit 8 mg herangezogen. Die Tabletten sind teilbar. Die Packungen mit 10 und 100 Tabletten von DEXAMETHASON JENAPHARM (8 mg) wurden als günstigste und therapiegerechte Packung bzw. Packungsgrößenkombination inkl. Verwurf angesetzt (24, 28).

Pro Zyklus ergeben sich in der akuten Phase 1 Behandlungstag mit einer Aprepitant-, Granisetron- und Dexamethason-Begleitmedikation sowie in der verzögerten Phase 2 Behandlungstage mit einer Aprepritant-Begleitmedikation bzw. 3 Behandlungstage mit einer Dexamethason-Begleitmedikation. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr sind abhängig von der Zyklenanzahl.

Hydrierung und forcierte Diurese

Vor und nach der Anwendung von Cisplatin sind eine Hydrierung mit 3 − 4,4 l physiologischer Kochsalzlösung und eine forcierte Diurese mittels intravenöser Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-ige Lösung (375 ml 10 %-iger Mannitol-Lösung) vorgesehen (6). Es ergibt sich 1 Behandlungstag mit einer Mannitol- bzw. Natriumchlorid-Begleitmedikation pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl.

Tonschwellenaudiometrische Untersuchung

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin ist eine sorgfältige Untersuchung des Gehörorgans (inkl. Audiogramm) sowohl vor Behandlungsbeginn als auch vor jedem therapeutischen Wiederholungskurs nötig (6). Es ergibt sich 1 Untersuchungstag mit einer Tonschwellenaudiometrischen Prädiagnostik pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl.

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Docetaxel

Für die Therapie mit Docetaxel wird in der Fachinformation (8) eine Begleitmedikation mit einem oralen Kortikosteroid in der beispielhaft genannten Form von Dexamethason 16 mg pro Tag (8 mg 2-mal täglich) über drei Tage empfohlen. Es ergeben sich 3 Behandlungstage mit einer oralen Kortikosteroid-Begleitmedikation pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl.

Weiterhin wird in der Fachinformation eine Begleitmedikation mit einem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) empfohlen, um die hämatologische Toxizität herabzusetzen (8). Das günstigste G-CSF-Fertigarzneimittel der infrage kommenden Wirkstoffe Filgrastim oder Lenograstim für einen Bedarf pro Anwendung von 38,5 Mio. E. Filgrastim (Standarddosierung 0,5 Mio. E./kg KG (pro Tag) (29)) bzw. von 36,48 Mio. I.E. Lenograstim (Standarddosierung 19,2 Mio. I.E./qm KOF (pro Tag) (30)) ist Filgrastim, speziell die Kombination der Wirkstärken von Nivestim 12 Mio. E. plus Nivestim 30 Mio. E. Entsprechend der in der Fachinformation von Filgrastim genannten Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen ergeben sich 14 Behandlungstage mit einer G-CSF-Begleitmedikation pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl.

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Paclitaxel

Für die Therapie mit Paclitaxel muss eine Prämedikation gemäß den Angaben in der Fachinformation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten erfolgen, z.B. Dexamethason 20 mg oral (2-mal täglich), Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG (entspricht 7,7 mg),

i.v. und Ranitidin 50 mg/Tag, i.v. (9). Die Kosten werden entsprechend der frühen Nutzenbewertung von Osimertinib berechnet (5). Es ergibt sich 1 Behandlungstag mit einer Prämedikation pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl.

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Pemetrexed

Laut Fachinformation ist in der Therapie mit Pemetrexed eine Prämedikation/ Begleitmedikation mit Corticosteroiden z.B. Dexamethason 4 mg oral (2-mal täglich), Folsäure 350 − 1.000µg/Tag, oral und Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m. erforderlich (13). Die Kosten werden entsprechend der frühen Nutzenbewertung von Osimertinib berechnet (5). Es ergeben sich pro Zyklus 3 Behandlungstage mit einer Dexamethason-Begleitmedikation und 21 Behandlungstage (kontinuierliche Behandlung) mit einer Folsäure-Begleitmedikation. Für diese beiden Wirkstoffe und für Vitamin B12 (Gabe vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem 3. Behandlungszyklus) sind die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr abhängig von der Zyklenanzahl.

Weitere zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt (3-5, 10, 11, 31-33).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Cisplatin für zu bewertende Therapie (2 Zyklen):	**107,50 € – 127,93 €**
Begleitmedikation: Antiemese[1] *Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2 – 4 des Zyklus) Phase* 5-HT_3-RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1)[2]	(21,28 € – 36,50 € plus
NK_1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2 – 3)[3]	42,16 € plus
Dexamethason 12 mg/Tag, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2 – 4[4]	9,65 € plus *

Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Cisplatin für ZVT platinbasierte Chemotherapie (allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab; 17,4 Zyklen):	**95,25 € – 111,08 €**
Begleitmedikation: Antiemese(1) *Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2 – 4 des Zyklus) Phase* 5-HT3-RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1)(2)	(11,88 € – 22,50 € plus
NK1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2 – 3)(3)	42,16 € plus
Dexamethason 12 mg/Tag, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2 – 4(4)	6,80 €) plus *
*** Unabhängig von der Zyklenanzahl:**	
Begleitmedikation: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag(5)	8,86 € plus
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3−4,4 l/Tag(6)	9,52 € – 14,73 € plus
Prädiagnostik: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	16,04 €)
Docetaxel	171,09 €
Begleitmedikation: Dexamethason 2 x 8 mg/Tag, oral(7)	(2,37 € plus
Filgrastim, 0,5 Mio.E. (5 µg) pro kg KG pro Tag(8)	168,72 €)
Paclitaxel	12,89 €
Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral(9)	(4,55 € plus
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v.(10)	5,78 € plus
Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.(11)	2,55 €)
Pemetrexed	2,44 € – 2,56 €
Prämedikation/ Begleitmedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral(12)	(1,51 € plus
Folsäure: 350 − 1.000 µg/Tag, oral(13)	0,13 € – 0,25 € plus
Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.(14)	0,80 €)

(1) Die Kosten der Antiemese wurden entsprechend dem G-BA Beschluss zum NK1-Rezeptorantagonisten Rolapitant berechnet: Es wurden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die Kosten für die drei Therapieregime (in Kombination mit Nivolumab + Ipilimumab, in Kombination mit Pembrolizumab bzw. allein) ergaben sich aus der entsprechenden Zyklusanzahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen war (24, 27). Somit wurden die Kosten pro Leistung durch Division der GKV-Kosten der günstigsten benötigten Packung(en) pro Jahr durch die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ermittelt.

(2) Folgende Arzneimittel werden herangezogen: Granisetron HEXAL 1 mg/ml Injektionslösung zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 ml: Apothekenabgabepreis 23,05 €, Festbetrag 23,05 €, GKV-Kosten: 21,28 €; Granisetron HEXAL 1 mg/ml Injektionslösung zur Herstellung einer Infusionslösung 5x 1 ml: Apothekenabgabepreis 53,46 €, Festbetrag 53,46 €, GKV-Kosten: 51,69 €; KEVATRIL 3 mg/3 ml Injektionslösung, 3 ml: Apothekenabgabepreis: 39,54 €, Festbetrag: 40,61 €, GKV-Kosten: 36,50 €, KEVATRIL 3 mg/3 ml Injektionslösung, 5x 3 ml: Apothekenabgabepreis: 139,05 €, Festbetrag: 99,66 €, GKV-Kosten: 97,89 €.

Abhängig von der Zyklenanzahl werden folgende Packungsgrößenkombinationen pro Jahr benötigt:

- Zu bewertendes Arzneimittel (2 Zyklen): 2 Packungen zu 1 ml bis 2 Packungen zu 3 ml
- ZVT (17,4 Zyklen): 4 Packungen 5 x 1 ml bis 4 Packungen 5 x 3 ml

Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
(3) Aprepilor 3 Hartkapseln zu 125 mg und 80 mg: Apothekenabgabepreis: 45,63 €, GKV-Kosten: 42,16 €	
(4) Folgende Arzneimittel werden herangezogen: DEXAMETHASON JENAPHARM 100 Tabletten zu 8 mg: Apothekenabgabepreis 120,03 €, Festbetrag 120,03 €, GKV-Kosten 118,26 € und DEXAMETHASON JENAPHARM 10 Tabletten zu 8 mg: Apothekenabgabepreis 21,24 €, Festbetrag 21,24 €, GKV-Kosten 19,30 €. Abhängig von der Zyklenanzahl werden folgende Packungsgrößenkombinationen pro Jahr benötigt: ▪ Zu bewertendes Arzneimittel (2 Zyklen): 1 x 10 Tabletten ▪ ZVT (17,4 Zyklen): 1 x 100 Tabletten	
(5) 10 %-ige Mannitol Serumwerk Bernburg 10 Infusionslösungen zu 500 ml: Apothekenabgabepreis 103,54 €, GKV-Kosten 88,55 €.	
(6) ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung DEMO Pharmaceuticals 10 Infusionslösungen zu 500 ml: Apothekenabgabepreis 22,14 €, GKV-Kosten 20,34 €. ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung DEMO Pharmaceuticals 10 Infusionslösungen zu 1.000 ml: Apothekenabgabepreis 34,58 €, GKV-Kosten 31,73 €. Je Behandlungstag sind drei Infusionslösungen zu 1.000 ml bis vier Infusionslösungen zu 1.000 ml plus eine Infusionslösung zu 500 ml einzusetzen.	
(7) DEXAMETHASON JENAPHARM 100 Tabletten zu 8 mg: Apothekenabgabepreis 120,03 €, Festbetrag 120,03 €, GKV-Kosten 118,26 €.	
(8) NIVESTIM 5 Injektions- oder Infusionslösungen in einer Fertigspritze zu 12 Mio.E/0,2 ml: Apothekenabgabepreis 253,89 €, Festbetrag 253,89 €, GKV-Kosten 252,12 €. NIVESTIM 5 Injektions- oder Infusionslösungen in einer Fertigspritze zu 30 Mio.E/0,5 ml: Apothekenabgabepreis 593,27 €, Festbetrag 593,27 €, GKV-Kosten 591,50 €. Je Behandlungstag sind eine Injektions- oder Infusionslösung in einer Fertigspritze zu 12 Mio.E/0,2 ml plus eine Injektions- oder Infusionslösung in einer Fertigspritze zu 30 Mio.E/0,5 ml einzusetzen.	
(9) DEXAMETHASON TAD 50 Tabletten zu 20 mg: Apothekenabgabepreis 115,62 €, Festbetrag 115,62 €, GKV-Kosten 113,85 €.	
(10) HISTAKUT 5 Injektionslösungen Dimetindenmaleat zu 4 mg/4 ml: Apothekenabgabepreis 18,15 €, GKV-Kosten 14,46 €. Je Behandlungstag sind zwei Injektionslösungen zu 4 mg/4 ml einzusetzen.	
(11) RANITIDIN-ratiopharm 5 Injektionslösungen zu 50 mg/5 ml: Apothekenabgabepreis 14,71 €, GKV-Kosten 12,74 €.	
(12) DEXAMETHASON TAD 100 Tabletten zu 4 mg: Apothekenabgabepreis 77,27 €, Festbetrag 77,27 €, GKV-Kosten 75,50 €.	
(13) FOLVERLAN 100 Tabletten zu 0,4 mg: Apothekenabgabepreis 15,56 €, GKV-Kosten 12,52 €. Je Behandlungstag sind 1 - 2 Tabletten zu 0,4 mg einzusetzen.	
(14) VITAMIN B12 1.000 µg Inject JENAPHARM 5 Ampullen: Apothekenabgabepreis 4,37 €, Festbetrag 4,37 €, GKV-Kosten 4,00 €.	
Stand Lauer-Taxe: 01.09.2020 (22)	

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

Die Vorgehensweise zur Berechnung der Kosten für Arzneimittel als zusätzlich notwendige GKV-Leistung entspricht derjenigen für Arzneimittel des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT (siehe Abschnitt 3.3.3).

Beim Vorliegen von Festbeträgen für Arzneimittel wurden für die weiteren Berechnungen diejenigen Arzneimittel herangezogen, deren Apothekenabgabepreise den jeweiligen Festbetrag darstellen und die laut Lauer-Taxe den höchsten Herstellerrabatt aufwiesen. Der tatsächliche Herstellerrabatt laut Lauer-Taxe wurde verwendet. Dabei ergab sich ein Sonderfall: Für Granisetron 3 mg i.v. wurden die Packungsgrößen 1 und 5 Stück benötigt. Diese Packungsgrößen bietet nur ein pharmazeutischer Unternehmer (pU) an. Für die Packungsgrößen, für die die Apothekenabgabepreise dieses einen pU nicht dem Festbetrag entsprachen, wurden die Kosten durch Abzug des Herstellerrabatts vom Festbetrag berechnet.

Für die Tonschwellenaudiometrische Untersuchung, die bei einer Therapie mit Cisplatin notwendig ist, kann gemäß EBM 09320 ein Betrag von 16,04 € abgerechnet werden (34).

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

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**
zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie			
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	Begleitmedikation: Antiemese[(1)] *Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2 – 4 des Zyklus) Phase* 5-HT_3-RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) NK_1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2 – 3) Dexamethason 12 mg/Tag 1, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2 – 4 Begleitmedikation: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3−4,4 l/Tag Prädiagnostik: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	215,01 € – 255,86 €

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**
+ Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	Begleitmedikation: Dexamethason 2 x 8 mg/Tag, oral Filgrastim, 0,5 Mio.E. (5 µg) pro kg KG pro Tag	4.738,46 €
+ Paclitaxel		Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.	25,77 €
+ Pemetrexed		Prämedikation/ Begleitmedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350 − 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	15,12 € – 20,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilpopulation PD-L1 < 50 %			
platinbasierte Chemotherapie (allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab)			
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %	Begleitmedikation: Antiemese[(1)] *Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2-4 des Zyklus) Phase* 5-HT_3-RA (Granisetron, 1 - 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) NK_1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2-3) Dexamethason 12 mg/Tag 1, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2-4 Begleitmedikation: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 − 4,4 l/Tag Prädiagnostik: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1.657,41 € – 1.932,81 €
+ Docetaxel		Begleitmedikation: Dexamethason 2 x 8 mg/Tag, oral Filgrastim, 0,5 Mio.E. (5 µg) pro kg KG pro Tag	41.224,63 €
+ Paclitaxel		Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.	224,22 €

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**
+ Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %	<u>Prämedikation/ Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350 − 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	129,32 € – 175,02 €

5-HT_3 = 5-Hydroxytryptamin 3; ALK = Anaplastische Lymphom-Kinase; EBM =Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-Lsg. = Infusionslösung; i.m. = intramuskulär; i.v. = intravenös; KG = Körpergewicht; Mio.E. = Millionen Einheiten; NK_1 = Neurokinin 1; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RA = Rezeptor-Antagonist

(1) Die Kosten der Antiemese wurden entsprechend dem G-BA Beschluss zum NK1-Rezeptorantagonisten Rolapitant berechnet. Details dazu: siehe vorherige Tabelle.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie					
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	139.957,11 € – 140.127,32 € Nivolumab: 77.721,28 € Ipilimumab: 61.486,73 € Cisplatin: 221,28 € – 283,04 € Vinorelbin: 527,82 € – 636,27 €	215,01 € – 255,86 € Cisplatin: 215,01 € – 255,86 €	2.339,10 € Nivolumab: 1.235,40 € Ipilimumab: 617,70 € Cisplatin: 162,00 € Vinorelbin: 324,00 €	142.511,22 € – 142.722,28 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Gemcitabin		140.345,77 € Nivolumab: 77.721,28 € Ipilimumab: 61.486,73 € Cisplatin: 221,28 € – 283,04 € Gemcitabin: 916,48 €	215,01 € – 255,86 € Cisplatin: 215,01 € – 255,86 €	2.339,10 € Nivolumab: 1.235,40 € Ipilimumab: 617,70 € Cisplatin: 162,00 € Gemcitabin: 324,00 €	142.899,88 € – 143.002,49 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Docetaxel		141.594,29 € Nivolumab: 77.721,28 € Ipilimumab: 61.486,73 € Cisplatin: 221,28 € Docetaxel: 2.165,00 €	4.953,47 € – 4.994,33 € Cisplatin: 215,01 € – 255,86 € Docetaxel: 4.738,46 €	2.177,10 € Nivolumab: 1.235,40 € Ipilimumab: 617,70 € Cisplatin: 162,00 € Docetaxel: 162,00 €	148.724,86 € – 148.765,71 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	141.413,17 € Nivolumab: 77.721,28 € Ipilimumab: 61.486,73 € Cisplatin: 252,76 € Paclitaxel: 1.952,40 €	240,78 € – 281,63 € Cisplatin: 215,01 € – 255,86 € Paclitaxel: 25,77 €	2.177,10 € Nivolumab: 1.235,40 € Ipilimumab: 617,70 € Cisplatin: 162,00 € Paclitaxel: 162,00 €	143.831,05 € – 143.871,90 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed		147.782,29 € Nivolumab: 77.721,28 € Ipilimumab: 61.486,73 € Cisplatin: 221,28 € Pemetrexed: 8.353,00 €	230,13 € – 276,24 € Cisplatin: 215,01 € – 255,86 € Pemetrexed: 15,12 € – 20,38 €	2.177,10 € Nivolumab: 1.235,40 € Ipilimumab: 617,70 € Cisplatin: 162,00 € Pemetrexed: 162,00 €	150.189,52 € – 150.235,63 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Vinorelbin		140.637,73 € – 140.746,18 € Nivolumab: 77.721,28 € Ipilimumab: 61.486,73 € Carboplatin: 901,90 € Vinorelbin: 527,82 € – 636,27 €		2.339,10 € Nivolumab: 1.235,40 € Ipilimumab: 617,70 € Carboplatin: 162,00 € Vinorelbin: 324,00 €	142.976,83 € – 143.085,28 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	141.026,39 € Nivolumab: 77.721,28 € Ipilimumab: 61.486,73 € Carboplatin: 901,90 € Gemcitabin: 916,48 €		2.339,10 € Nivolumab: 1.235,40 € Ipilimumab: 617,70 € Carboplatin: 162,00 € Gemcitabin: 324,00 €	143.365,49 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Docetaxel		142.274,91 € Nivolumab: 77.721,28 € Ipilimumab: 61.486,73 € Carboplatin: 901,90 € Docetaxel: 2.165,00 €	4.738,46 € Docetaxel: 4.738,46 €	2.177,10 € Nivolumab: 1.235,40 € Ipilimumab: 617,70 € Carboplatin: 162,00 € Docetaxel: 162,00 €	149.190,47 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel		142.062,31 € Nivolumab: 77.721,28 € Ipilimumab: 61.486,73 € Carboplatin: 901,90 € Paclitaxel: 1.952,40 €	25,77 € Paclitaxel: 25,77 €	2.177,10 € Nivolumab: 1.235,40 € Ipilimumab: 617,70 € Carboplatin: 162,00 € Paclitaxel: 162,00 €	144.265,18 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	144.472,99 € Nivolumab: 77.721,28 € Ipilimumab: 61.486,73 € Carboplatin: 901,90 € Nab-Paclitaxel: 4.363,08 €		2.501,10 € Nivolumab: 1.235,40 € Ipilimumab: 617,70 € Carboplatin: 162,00 € Nab-Paclitaxel: 486,00 €	146.974,09 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed		148.462,91 € Nivolumab: 77.721,28 € Ipilimumab: 61.486,73 € Carboplatin: 901,90 € Pemetrexed: 8.353,00 €	15,12 € – 20,38 € Pemetrexed: 15,12 € – 20,38 €	2.177,10 € Nivolumab: 1.235,40 € Ipilimumab: 617,70 € Carboplatin: 162,00 € Pemetrexed: 162,00 €	150.655,13 € – 150.660,39 €
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie insgesamt				**142.511,22 € – 150.660,39 €**	
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Teilpopulation PD-L1 < 50 %					
platinbasierte Chemotherapie					
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %	6.517,14 € – 7.998,02 € Cisplatin: 1.925,14 € – 2.462,45 € Vinorelbin: 4.592,00 € – 5.535,57 €	1.657,41 € – 1.932,81 € Cisplatin: 1.657,41 € – 1.932,81 €	4.228,20 € Cisplatin: 1.409,40 € Vinorelbin: 2.818,80 €	12.402,75 € – 14.159,03 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %	9.898,52 € – 10.435,83 € Cisplatin: 1.925,14 € – 2.462,45 € Gemcitabin: 7.973,38 €	1.657,41 € – 1.932,81 € Cisplatin: 1.657,41 € – 1.932,81 €	4.228,20 € Cisplatin: 1.409,40 € Gemcitabin: 2.818,80 €	15.784,13 € – 16.596,84 €
Cisplatin + Docetaxel		20.760,64 € Cisplatin: 1.925,14 € Docetaxel: 18.835,50 €	42.882,04 € – 43.157,44 € Cisplatin: 1.657,41 € – 1.932,81 € Docetaxel: 41.224,63 €	2.818,80 € Cisplatin: 1.409,40 € Docetaxel: 1.409,40 €	66.461,48 € – 66.736,88 €
Cisplatin + Paclitaxel		19.184,89 € Cisplatin: 2.199,01 € Paclitaxel: 16.985,88 €	1.881,63 € – 2.157,03 € Cisplatin: 1.657,41 € – 1.932,81 € Paclitaxel: 224,22 €	2.818,80 € Cisplatin: 1.409,40 € Paclitaxel: 1.409,40 €	23.885,32 € – 24.160,72 €
Cisplatin + Pemetrexed		74.596,24 € Cisplatin: 1.925,14 € Pemetrexed: 72.671,10 €	1.786,73 € – 2.107,83 € Cisplatin: 1.657,41 € – 1.932,81 € Pemetrexed: 129,32 € – 175,02 €	2.818,80 € Cisplatin: 1.409,40 € Pemetrexed: 1.409,40 €	79.201,77 € – 79.522,87 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %	12.438,53 € – 13.382,10 € Carboplatin: 7.846,53 € Vinorelbin: 4.592,00 € – 5.535,57 €		4.228,20 € Carboplatin: 1.409,40 € Vinorelbin: 2.818,80 €	16.666,73 € – 17.610,30 €
Carboplatin + Gemcitabin		15.819,91 € Carboplatin: 7.846,53 € Gemcitabin: 7.973,38 €		4.228,20 € Carboplatin: 1.409,40 € Gemcitabin: 2.818,80 €	20.048,11 €
Carboplatin + Docetaxel		26.682,03 € Carboplatin: 7.846,53 € Docetaxel: 18.835,50 €	41.224,63 € Docetaxel: 41.224,63 €	2.818,80 € Carboplatin: 1.409,40 € Docetaxel: 1.409,40 €	70.725,46 €
Carboplatin + Paclitaxel		24.832,41 € Carboplatin: 7.846,53 € Paclitaxel: 16.985,88 €	224,22 € Paclitaxel: 224,22 €	2.818,80 € Carboplatin: 1.409,40 € Paclitaxel: 1.409,40 €	27.875,43 €
Carboplatin + Nab-Paclitaxel		45.805,33 € Carboplatin: 7.846,53 € Nab-Paclitaxel: 37.958,80 €		5.637,60 € Carboplatin: 1.409,40 € Nab-Paclitaxel: 4.228,20 €	51.442,93 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %	80.517,63 € Carboplatin: 7.846,53 € Pemetrexed: 72.671,10 €	129,32 € – 175,02 € Pemetrexed: 129,32 € – 175,02 €	2.818,80 € Carboplatin: 1.409,40 € Pemetrexed: 1.409,40 €	83.465,75 € – 83.511,45 €
platinbasierte Chemotherapie insgesamt				**12.402,75 € – 83.511,45 €**	
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie					
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %, mit nicht-plattenepithelialer Tumorhistologie	171.637,78 € Pembrolizumab: 97.041,54 € Cisplatin: 1.925,14 € Pemetrexed: 72.671,10 €	1.786,73 € – 2.107,83 € Cisplatin: 1.657,41 € – 1.932,81 € Pemetrexed: 129,32 € – 175,02 €	4.054,20 € Pembrolizu-mab: 1.235,40 € Cisplatin: 1.409,40 € Pemetrexed: 1.409,40 €	177.478,71 € – 177.799,81 €
Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed		177.559,17 € Pembrolizumab: 97.041,54 € Carboplatin: 7.846,53 € Pemetrexed: 72.671,10 €	129,32 € – 175,02 € Pemetrexed: 129,32 € – 175,02 €	4.054,20 € Pembrolizu-mab: 1.235,40 € Carboplatin: 1.409,40 € Pemetrexed: 1.409,40 €	181.742,69 € – 181.788,39 €
Pembrolizumab + Cis-/Carboplatin + Pemetrexed insgesamt				**177.478,71 € – 181.788,39 €**	
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %, mit plattenepithelialer Tumorhistologie	121.873,95 € Pembrolizumab: 97.041,54 € Carboplatin: 7.846,53 € Paclitaxel: 16.985,88 €	224,22 € Paclitaxel: 224,22 €	4.054,20 € Pembrolizu-mab: 1.235,40 € Carboplatin: 1.409,40 € Paclitaxel: 1.409,40 €	126.152,37 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
Pembrolizumab + Carboplatin + Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 < 50 %, mit plattenepithelialer Tumorhistologie	142.846,87 € Pembrolizumab: 97.041,54 € Carboplatin: 7.846,53 € Nab-Paclitaxel: 37.958,80 €		6.873,00 € Pembrolizu-mab: 1.235,40 € Carboplatin: 1.409,40 € Nab-Paclitaxel: 4.228,20 €	149.719,87 €
Pembrolizumab + Carboplatin + (nab-)Paclitaxel insgesamt				**126.152,37 € – 149.719,87 €**	
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Teilpopulation PD-L1 > 50 %					
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, mit PD-L1 ≥ 50 %	97.041,54 €		1.235,40 €	**98.276,94 €**
ALK = Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; n. n. = nicht notwendig; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von zielgerichteten Therapieoptionen, v.a. bei bestimmten Treibermutationen, für das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC entwickelt.

Dieses hat zu einer Differenzierung der Therapieempfehlungen insbesondere nach der histologischen und molekularen Klassifikation des NSCLC geführt (35, 36). Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen zielgerichtete Therapieoptionen für die Treibermutationen sensitivierende EGFR-Mutation, ALK-Translokation, BRAF-V600- oder ROS1-Tumormutation nicht in Frage (siehe Abschnitt 3.2.1). Somit bleiben den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet platinbasierte Chemotherapien allein bzw. in Kombination mit Pembrolizumab oder Atezolizumab (nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) sowie nur für Patienten mit hoher PD-L1-Tumorexpression ((TPS) ≥ 50 %) Pembrolizumab als Monotherapie (35-38). Eine platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Cis- bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum ist seit langem Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet. Diesen historischen Standard haben die übrigen genannten Therapieoptionen ergänzt.

Mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie wurde erstmals eine Kombination von zwei Immunonkologika in Kombination mit dem bisherigen Standard der platinbasierten Chemotherapie in der Indikation NSCLC in Deutschland zugelassen. Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ist dem bisherigen Standard im Anwendungsgebiet (platinbasierte Chemotherapie) bezüglich Gesamtüberleben, Stärke und Dauer des Ansprechens, Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität überlegen (siehe Abschnitt 3.2.2 sowie Modul 4). Gegenüber den übrigen oben genannten Therapieoptionen liegen keine Daten für Patienten mit metastasiertem NSCLC aus einer direkt vergleichenden RCT vor (siehe auch Modul 4 Abschnitt 4.3.2.1.1). Aufgrund der sehr guten Daten für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ist davon auszugehen, dass viele Patienten diese Therapieoption mit erhöhter Chance auf Langzeitüberleben erhalten werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der künftige Einsatz von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Dazu liegen keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Weiterhin kann der unterschiedliche therapeutische Bedarf in der nach Tumorhistologie bzw. PD-L1-Tumorexpression unterteilten Patientenpopulation eine Determinante für den Einsatz sein. Ferner werden weitere Zulassungen für die Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC erwartet. Zudem stehen den Patienten bereits Therapieoptionen (siehe vorheriger Absatz) zur Verfügung. Aus diesen Gründen und aufgrund der langsamen Verbreitung innovativer Therapien im Versorgungsalltag und in der Fläche ist die Anzahl der Patienten, die im Versorgungsalltag Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie erhalten werden, möglicherweise deutlich geringer als die geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4).

Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren auf den Versorgungsanteil von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie dargestellt.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

Die Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von patientenindividuellen Faktoren (Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand,

ggf. Erfolg und Verträglichkeit der vorangegangenen Therapie(n), Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, genetischen Veränderungen und Therapiewunsch des Patienten (36, 38-40).

In der Versorgungsrealität ist nicht für alle Patienten der Zielpopulation eine antineoplastische systemische Behandlung indiziert. Vielmehr ist anzunehmen, dass aus klinischen Gründen wie der allgemeinen Konstitution des Patienten, dem Vorliegen anderer Grunderkrankungen (Komorbidität) oder der Biologie des Tumors, sowie individueller Nutzenabwägungen und Präferenzen von Patienten nicht alle Patienten eine antineoplastische Therapie erhalten. Dies gilt für alle Therapielinien, vermutlich mit ansteigendem Anteil bei späteren Therapielinien.

Ein Teil der Patienten in der Zielpopulation wird keine Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie erhalten. Mögliche Gründe hierfür sind:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung des Patienten gegen eine platinbasierte Chemotherapie wegen ihrer Nebenwirkungen (v.a. Haarausfall, Neurotoxizität und Auswirkungen auf das blutbildende System), obwohl nur 2 Zyklen verabreicht werden.
- Entscheidung des Patienten gegen die Immuntherapie mit Nivolumab + Ipilimumab, insbesondere wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungs-spektrums oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen.
- Einschluss in eine klinische Studie.

<u>Kontraindikationen</u>

Die Zielpopulation wird auch aufgrund von Kontraindikationen, insbesondere gegen die 2 Zyklen der platinbasierten Chemotherapie, weiter eingeschränkt.

In den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab ist als Kontraindikation jeweils Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile angegeben (1, 2).

Zu den Kontraindikationen von Cis- und Carboplatin zählen u.a. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, (schwere) Myelosuppression, vorbestehende renale Dysfunktion, vorbestehende Beeinträchtigung des Gehörs (Cisplatin) und blutende Tumoren (Carboplatin) (41, 42).

Als Kontraindikationen für das Drittgenerationszytostatikum werden beispielhaft die Gegenanzeigen von Pemetrexed und Paclitaxel laut Fachinformation aufgeführt. Pemetrexed ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (Mannitol, Salzsäure, Natriumhydroxid) sowie beim Stillen und einer gleichzeitigen Gelbfieberimpfung (13). Paclitaxel ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit

gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (insbesondere Macrogolglycerolricinoleat (polyoxyethyliertes Rizinusöl)) sowie bei Patienten mit Neutrophilen-Ausgangswerten von < 1.500/mm³ (< 1.000/mm³ bei Patienten mit Acquired Immune Deficiency Syndrome-Kaposi-Sarkom (AIDS-KS-)), bei AIDS-KS-Patienten mit bestehenden, schwerwiegenden und nicht behandelten Infektionen und während der Stillzeit (9).

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie im Anwendungsgebiet konnten bislang ausschließlich innerhalb der Zulassungsstudie gewonnen werden. Eine Übersicht der Abbruchraten ist der Tabelle 3-O zu entnehmen.

Tabelle 3-O: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie

Studie	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Therapieabbruch unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie wegen UE**
CA209-9LA	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	28,2 % (101/358)[(1)]
ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se) (1) Therapieabbruch aller Wirkstoffe; siehe (43)		

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %) legt der G-BA als ZVT eine platinbasierte Chemotherapie allein oder in Kombination mit Pembrolizumab fest. Für Patienten mit hoher PD-L1-Tumorexpression (TPS ≥ 50 %) definiert der G-BA eine Monotherapie mit Pembrolizumab als ZVT. Diese ZVT sind gemäß aktueller Leitlinien eine Therapieoption für die Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (35). Ein Teil der Patienten im Anwendungsgebiet wird keine Therapie mit der ZVT erhalten. Die möglichen Gründe hierfür sind die gleichen wie diejenigen für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (siehe Aufzählung im Unterabschnitt „Patientenpräferenz und Versorgungskontext“ sowie Unterabschnitt „Kontraindikationen“ in diesem Abschnitt).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinom findet zu einem bedeutsamen Anteil stationär statt.

Nach den Daten des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2016 in Deutschland 194.080 Patienten mit Lungenkarzinom in Krankenhäusern diagnostiziert: 383 mit der ICD-10 C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) und 193.697 mit ICD-10 C34 (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge). Dabei ist zu beachten, dass bei mehrfach im Jahr vollstationär behandelten Patienten und Patientinnen für jeden Krankenhausaufenthalt ein vollständiger Datensatz erstellt wird (44).

Bei Neubildungen der Atmungsorgane sind vier DRG vorgesehen, vgl. Tabelle 3-P.

Tabelle 3-P: DRG bei Neubildungen der Atmungsorgane

DRG	**Bezeichnung**	**Mittlere Verweildauer (Tage)**
E71A	Neubildungen der Atmungsorgane, mehr als ein Belegungstag, mit äußerst schweren CC	14,5
E71B	Neubildungen der Atmungsorgane, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC, mit Ösophagusprothese oder endoskopischer Stufenbiopsie oder endoskopischer Biopsie am Respirationstrakt mit Chemotherapie	8,8
E71C	Neubildungen der Atmungsorgane, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC, ohne Ösophagusprothese, ohne Stufenbiopsie, ohne Chemotherapie oder ohne endoskopische Biopsie am Respirationstrakt, mit Bronchoskopie mit starrem Instrument oder perkutaner Biopsie am Respirationstrakt	4,9
E71D	Neubildungen der Atmungsorgane, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC, ohne Ösophagusprothese, ohne Stufenbiopsie, ohne Chemotherapie oder ohne endoskopische Biopsie am Respirationstrakt, ohne Bronchoskopie mit starrem Instrument, ohne perkutane Biopsie am Respirationstrakt	4,8
CC = Komplikationen; DRG = Diagnosebezogene Fallgruppe		

Quelle: (45)

Für das Jahr 2016 wurden 139.234 Fallpauschalen für die DRG E71C bei vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern abgerechnet. Die Erhebung erstreckt sich auf alle Krankenhäuser, die nach dem DRG-Vergütungssystem abrechnen und dem Anwendungsbereich des § 1 KHEntgG unterliegen. E71C befindet sich damit auf Platz 20 der am häufigsten abgerechneten Fallpauschalen in Krankenhäusern (46).

Eine tiefergehende Differenzierung der stationären Daten, z.B. nach Stadium der Erkrankung, der Histologie oder der Vorbehandlungssituation, ist aufgrund fehlender geeigneter Daten nicht möglich.

Für Nivolumab sind Zusatzentgelte als krankenhausindividuelle Entgelte nach § 6 Abs. 1 Satz 1 KHEntgG zu vereinbaren, soweit diese als Krankenhausleistungen erbracht werden dürfen. Die Zusatzentgelte für Ipilimumab stehen fest und hängen von der Dosierung ab (45).

Insgesamt betrachtet liegen derzeit keine Daten zur Differenzierung zwischen ambulanter oder stationärer Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vor.

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

Aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten beschreiben lassen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen 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 Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den aktuellen Fachinformationen und für Carboplatin der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (sog. Off-Label-Use) entnommen unter Berücksichtigung der Vorgehensweise des G-BA in aktuellen frühen Nutzenbewertungen in vergleichbaren Anwendungsgebieten (3-5, 10, 11). Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem). Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“. Die durchschnittliche Körperoberfläche, die

für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung. Für die Kosten der Antiemese wurden zusätzlich die S3-Leitlinie zur Supportiven Therapie bei onkologischen Patienten, die durch eine gezielte Internetrecherche identifiziert wurde, und die frühe Nutzenbewertung des Antiemetikums Rolapitant verwendet. Für andere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurde der aktuelle EBM herangezogen.

Darüber hinaus wurden weitere Informationen aus aktuellen frühen Nutzenbewertung in vergleichbaren Anwendungsgebieten einbezogen.

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden den in Abschnitt 3.2 identifizierten Leitlinien, den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab sowie dem Abschnitt 4.3.1.3.1.6 von Modul 4 entnommen. Informationen zum ambulanten und stationären Versorgungsbereich wurden aus Publikationen des Statistischen Bundesamts zu Krankenhäusern und dem aktuellen Fallpauschalenkatalog entnommen.

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. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020. Available from: www.fachinfo.de.
2. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020. Available from: www.fachinfo.de.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 19. Oktober 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4604/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) vom 03. August 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 17. Januar 2019. 2019.

Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.
6. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2018. Holzkirchen: Hexal AG; 2018. Available from: http://www.fachinfo.de.
7. AxioNovo GmbH. Fachinformation: Vinorelbin axios 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019. Bielefeld: AxioNovo GmbH; 2019. Available from: www.axionovo.de.
8. AxioNovo GmbH. Fachinformation Docetaxel axios 20 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019. Bielefeld: AxioNovo GmbH; 2019. Available from: www.axionovo.de.
9. Fresenius Kabi. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2020. Bad Homburg: Fresenius Kabi Deutschland GmbH; 2020. Available from: www.fachinfo.de.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) vom 2. April 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4237/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20. August 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.
12. Hexal. Fachinformation Gemcitabin HEXAL® 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2018. Holzkirchen: Hexal AG; 2018. Available from: www.fachinfo.de.
13. Lilly. Fachinformation ALIMTA® 100 mg/500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2020. Bad Homburg: Lilly Deutschland GmbH; 2020. Available from: http://www.fachinfo.de.
14. Celgene. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; Stand: Januar 2020. Uxbridge: Celgene Europe Limited; 2020. Available from: http://www.fachinfo.de.
15. Fresenius Kabi. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2020. Bad Homburg: Fresenius Kabi Deutschland GmbH; 2020. Available from: www.fachinfo.de.
16. MSD. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2020. Haar: MSD SHARP & DOHME GMBH; 2020. Available from: http://www.fachinfo.de.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am 01.08.2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-622/AM-RL-VI-Off-label-2020-08-01.pdf.

18. Bristol-Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung; data on file. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020.
19. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. 2017. Erschienen am 2. August 2018. Artikelnummer: 5239003179004. Wiesbaden 2018. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
20. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Eribulin vom 19. April 2012. 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf.
22. LAUER-TAXE® Online 4.0. Version 5 vom 12. September 2019, Preis- und Produktstand: 01.09.2020. 2020. Available from: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx.
23. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3 – Februar 2020. AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2020. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Rolapitant vom 17. November 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4658/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_TrG.pdf.
25. Ethypharm. Fachinformation Aprepilor 125/80 mg Hartkapseln. Stand: Februar 2020. Schönefeld: Ethypharm GmbH; 2020. Available from: www.ethypharm.de.
26. Hikma. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm, Stand: Februar 2017. Terrugem: Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.; 2017. Available from: http://www.fachinfo.de.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Rolapitant vom 17. November 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3126/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_BAnz.pdf.
28. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Dexamethason 0,5/1,5/4/8 mg JENAPHARM® Tabletten. Stand: September 2019. Brehna: mibe GmbH Arzneimittel; 2019. Available from: www.fachinfo.de.
29. Pfizer. Fachinformation Nivestim 12 Mio. E./0,2 ml, 30 Mio. E./0,5 ml, 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung; Stand: April 2020. Berlin: PFIZER PHARMA PFE GmbH; 2020. Available from: http://www.fachinfo.de.

30. Chugai Pharma Europe Ltd. Fachinformation GRANOCYTE® 13/34 Millionen IE/ml; Stand: August 2020. Frankfurt am Main: Chugai Pharma Europe Ltd.; 2020. Available from: http://www.fachinfo.de.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Afatinib vom 8. Mai 2014. 2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Crizotinib vom 2. Mai 2013. 2013. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 4. Februar 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf.
34. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2020. 2020. Available from: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2020.pdf.
35. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0 – Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: Oktober 2019. 2019. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html.
37. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer, Version 8.2020. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
38. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee). 2020. Available from: https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Afatinib vom 5. November 2015. 2015. Available from:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Juni 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf.
41. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml; Stand: April 2015. Vereinigtes Königreich: Accord Healthcare Limited; 2015. Available from: http://www.fachinfo.de.
42. medac. Fachinformation Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: September 2017. Wedel: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2017. Available from: http://www.fachinfo.de.
43. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Addendum 01 to the Final Clinical Study Report for Study CA2099LA, A PHASE 3, RANDOMIZED STUDY OF NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY VS CHEMOTHERAPY ALONE AS FIRST LINE THERAPY IN STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). Report Date 02.06.2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020.
44. Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). 2016; Fachserie 12 Reihe 6.2.1; Erschienen am 20.11.2017, Tabelle 1.1a ergänzt am 01.03.2018, Artikelnummer: 2120621167004. Wiesbaden. 2017. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621167004.pdf?__blob=publicationFile.
45. InEK. Fallpauschalen-Katalog; aG-DRG-Version 2021 und Pflegeerlöskatalog 2021. 2021. Available from: https://www.g-drg.de/content/download/9946/72017/version/1/file/Fallpauschalenkatalog_2021_20201106.pdf?pk_campaign=drg19&pk_kwd=fpk19.
46. Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. 2016. Fachserie 12 Reihe 6.4. Erschienen am 23.10.2017, Tabellen 1.1 und 1.2 ergänzt am 01.03.2018; Artikelnummer: 2120640167004. Wiesbaden. 2017. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/fallpauschalen-krankenhaus-2120640167004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Ipilimumab (1).

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

[…]

YERVOY in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Ipilimumab intravenös über 30 Minuten alle 6 Wochen in Kombination mit 360 mg Nivolumab intravenös über 30 Minuten alle 3 Wochen und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen. Nach 2 Zyklen Chemotherapie wird die Behandlung mit 1 mg/kg Ipilimumab intravenös alle 6 Wochen in Kombination mit 360 mg Nivolumab intravenös alle 3 Wochen fortgesetzt. Die Behandlung sollte bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt werden.

Dauer der Behandlung
[…]

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 3C: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für YERVOY in Kombination mit Nivolumab oder Verabreichung der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie), welche der Kombinationsbehandlung folgt

Immunvermittelte Nebenwirkungen	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	Diarrhoe oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Grad 3 oder 4 Diarrhoe 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

Tabelle 3C:	**Empfohlene Behandlungsmodifikationen für YERVOY in Kombination mit Nivolumab oder Verabreichung der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie), welche der Kombinationsbehandlung folgt**	
		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 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)
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2 Myokarditis	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist[b]
	Grad 3 oder 4 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**	
	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; trotz Behandlungsmodifikation persistierender Grad 2 oder 3; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

[a] Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

[b] Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab nach dem Auftreten einer immunvermittelten Myokarditis ist unbekannt.

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 ≥ 5 x ULN oder Bilirubinwerten > 3 x 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 oder in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von YERVOY, gefolgt von Chemotherapie 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

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

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab
Wenn Ipilimumab in Kombination angewendet wird, lesen Sie die Fachinformationen der anderen Kombinationstherapie-Komponenten 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 Deydratation 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 oder 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 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 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 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 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 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 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 und seröser Netzhautablösung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Ipilimumab-bedingten Augenentzündungen wurde vorübergehender Sehverlust berichtet.

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.

Es wurden Fälle von 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.
Die Diagnose einer Myokarditis erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit. Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sollten auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, sollte unverzüglich eine Hochdosistherapie mit Steroiden (Prednison 1 - 2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1 - 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden und unverzüglich eine kardiologische Untersuchung mit umfassender Diagnostik nach aktuellen klinischen Leitlinien veranlasst werden. Sobald die Diagnose einer Myokarditis bestätigt wurde, sollte Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[…]

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung, mit Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erforderlich machen, mit aktiven (unbehandelten) Hirnmetastasen sowie Patienten, die bereits zuvor eine systemische Behandlung für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben oder die sensitivierende EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen aufwiesen, waren von der pivotalen klinischen Studie zur Erstlinientherapie des NSCLC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Die Daten von älteren Patienten (≥ 75 Jahre) sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Bei diesen Patienten sollte Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall 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 23 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche bzw. 92 mg Natrium pro 40-ml-Durchstechflasche, entsprechend 1,15 % bzw. 4,60 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

[…]

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 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:

Ipilimumab-Monotherapie oder Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab:
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.“ (1)

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht (2).

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

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

„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]
Die Anforderungen an die Einreichung von 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." (2)

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

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-aktivitäten 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, mit folgenden Materialien ausgestattet wurden/über folgende Materialien verfügen, um sie an ihre Patienten abgeben zu können:

- Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte

Das Format und den Inhalt des oben angegebenen Materials stimmt der Zulassungsinhaber vor dem Inverkehrbringen des Produktes in einem Mitgliedsstaat mit der jeweiligen nationalen Zulassungsbehörde ab.

Gemäß der behördlich genehmigten Patientenbroschüre sind bei einer Monotherapie mit Ipilimumab die Patientenbroschüre selbst und die Patientenkarte für Ipilimumab zu verwenden. Dagegen ist bei einer Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab die Patientenkarte für Nivolumab heranzuziehen (3). Da im vorliegenden Anwendungsgebiet nur die Kombinationstherapie relevant ist, wird nachfolgend nur die Patientenkarte für Nivolumab (OPDIVO®) dargestellt.

Die Patientenkarte für Nivolumab soll folgende Kernaussagen enthalten (4):

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

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Patientenbroschüre und eine Patientenkarte für Ipilimumab (3, 5) sowie eine Patientenkarte für Nivolumab (6) erstellt wurden. Einzelheiten sind im folgenden Abschnitt 3.4.4 beschrieben.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab (2):

Beschreibung	**Fällig am**
Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Um den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab weiter aufzuklären, muss der Zulassungsinhaber eine Studie durchführen und die Ergebnisse einreichen. Diese randomisierte klinische Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und mit einem angemessenen Spektrum an PD-L1-Expressionsleveln vergleichen. Diese Studie soll gemäß eines genehmigten Protokolls durchgeführt werden.	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.

Für die vorliegende Indikationserweiterung akzeptierte die EMA die Version 28.1 des RMP.

Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben (7):

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 wichtiges potentielles Risiko wird Immunogenität genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden Daten zur langfristigen Sicherheit bei Heranwachsenden ab 12 Jahren, zu potentiellen pharmakodynamischen Interaktionen mit systemischen Immunsuppressiva sowie zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion und mit Autoimmunerkrankungen aufgeführt.

Dabei wurden ein wichtiges potentielles Risiko und Punkte in der Rubrik fehlender Informationen gestrichen. Die übrigen Sicherheitsbedenken blieben im Rahmen dieser Indikationserweiterung gleich.

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Erweiterung des Melanomregisters DMTR um jugendliche Patienten vor (Studie CA184-557). Durch die Erweiterung des Melanomregisters DMTR in der Studie CA184-557 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 hat im 2. Quartal 2019 begonnen, der finale Studienbericht soll im 2. Quartal 2029 eingereicht werden.

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

Tabelle 3-11: 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 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4 Empfehlungen zur Beobachtung, Diagnose, Dosisanpassung und Kortikosteroid-Behandlung Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Informationsbroschüre und Patientenkarte für Patienten
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitt 4.3 Kontraindikationen Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Informationsbroschüre und Patientenkarte für Patienten

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtiges potentielles Risiko		
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 5.1 Immunogenität	Keine
Fehlende Informationen		
Langzeit-Daten zur Sicherheit bei Heranwachsenden ab 12 Jahren	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 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 5.2	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine

Quelle: (7)

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 Patienten und eine Patientenkarte für Ipilimumab (3, 5) sowie die für die Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab relevante Patientenkarte für Nivolumab (6) erstellt wurden.

Die Patientenkarte für Nivolumab enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der Gesundheitsrisiken (immunvermittelter Nebenwirkungen), bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist (6):

- Probleme im Brustkorb (Herz und Lunge) wie Atembeschwerden, Husten, Keuchen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen
- Probleme im Bauch (Magen und Darm) wie Durchfall, Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leberprobleme wie Gelbsucht, Schmerzen in der rechten Bauchseite
- Nierenprobleme wie veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)

- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (einschließlich Diabetes) wie Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Fatigue, Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen, übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)

- Hautprobleme wie Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut, Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen

- Andere Probleme wie Schwäche, Fatigue, verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine, Schwierigkeiten beim Gehen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Nackensteifheit, Verwirrtheit, Benommenheit, Muskelschmerzen, Steifheit, dunkler Urin, schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können (6).

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) zu Grunde, insbesondere die Fachinformation von Ipilimumab (1), die Produktinformationen von Ipilimumab und Nivolumab (2, 4) und der EPAR (7). Des Weiteren wurden die Informationsbroschüre für Patienten und die Patientenkarte für Ipilimumab (3, 5) sowie die Patientenkarte für Nivolumab (6) 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. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020. Available from: www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency. EPAR - Product Information YERVOY Stand: November 2020. 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_de.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. YERVOY®; Informationsbroschüre für Patienten; Version 3.0, Stand: Juli 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020.
4. European Medicines Agency. EPAR - Product Information OPDIVO. Stand: November 2020. 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf.
5. Bristol-Myers Squibb. YERVOY®; Patientenkarte; Version 3.0; Stand: Juli 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020.
6. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO®; Patientenkarte; Version 12.0; Stand: Mai 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020.
7. European Medicines Agency. Assessment report. Yervoy; ipilimumab; OPDIVO; nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/1783; 17.09.2020. 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-12: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) „YERVOY ist zur intravenösen Anwendung.“ (S. 2, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Ipilimumab mit Stand November 2020 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

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

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

Die EBM-Version des 3. Quartals 2020 wurde verwendet (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Es liegen nach Einschätzung von Bristol-Myers Squibb gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 3. Quartal 2020) abgebildet sind (2)

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020. Available from: www.fachinfo.de.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2020. 2020. Available from: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2020.pdf.