Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 M

Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Cabozantinib

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

Stand: 28.04.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **7**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 101
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 102
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 107
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 108
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 108
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 109
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 110

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib 9
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation 15
Tabelle 3-3: Definition der Stadien nach UICC 16
Tabelle 3-4: IMDC-Prognosescore für das Nierenzellkarzinom 18
Tabelle 3-5: Angaben zur Inzidenz von Nierenkarzinomen (ICD-10 C64) im Jahr 2016 und 2017 in Deutschland 26
Tabelle 3-6: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2016 und 2017 in Deutschland 26
Tabelle 3-7: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2017 in Deutschland nach Altersgruppen 27
Tabelle 3-8: Angaben zur Prävalenz von Nierenkarzinomen (ICD-10 C64) im Jahr 2016 und 2017 in Deutschland 29
Tabelle 3-9: Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2016 und 2017 in Deutschland 29
Tabelle 3-10: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2017 in Deutschland nach Altersgruppen 30
Tabelle 3-11: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms 2013 – 2017 in Deutschland 31
Tabelle 3-12: Prognostizierte Inzidenz des Nierenzellkarzinoms 2020 – 2025 in Deutschland 32
Tabelle 3-13: Prävalenz des Nierenzellkarzinoms 2013 – 2017 in Deutschland 33
Tabelle 3-14: Prognostizierte Prävalenz des Nierenzellkarzinoms 2020 – 2025 in Deutschland 34
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 35
Tabelle 3-16: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt 1 38
Tabelle 3-17: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt 2 41
Tabelle 3-18: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt 3 43
Tabelle 3-19: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Zusammenfassung 44
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 46
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 56
Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 58
Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 60

Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 64

Tabelle 3-3-25: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine Behandlungsjahr 69

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 71

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 72

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 73

Tabelle 3-3-29: Sonstige GKV-Leistungen 74

Tabelle 3-3-30: Sonstige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr 74

Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 75

Tabelle 3-32: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten 105

Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 109

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Abhängigkeit des Überlebens von Stadien nach UICC 17
Abbildung 3-2: Abhängigkeit des Überlebens von der Risikogruppe gemäß IMDC-Score 19
Abbildung 3-3: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2017 in Deutschland nach Altersgruppen 28
Abbildung 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2017 in Deutschland nach Altersgruppen 30
Abbildung 3-5: Algorithmus zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation und der Teilpopulationen..... 37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
CORONA	*Collaborative Research on Renal Neoplasms Association*
CT	Computertomographie
EMA	*European Medicines Agency*
EPAR	*European Public Assessment Report*
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	*Graft-versus-Host-Disease*
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IMDC	*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*
ISUP	*International Society for Urological Pathology*
IU	*International Unit*
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*
mTOR	*mammalian Target of Rapamycin*
OS	*Overall Survival*
PAES	*Post-Authorisation Efficacy Study*
PD-1	*Programmed Cell Death Protein-1*
PD-L1	*Programmed Death-Ligand 1*
PRAC	*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TRM	Tumorregister München
UICC	*Union for International Cancer Control*
VEGF	*Vascular Endothelial Growth Factor*
WHO	*World Health Organization*
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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.

Nivolumab ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert [1].

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

Tabelle 3-1: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib

Teilanwendungsgebiete	zweckmäßige Vergleichstherapie
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1 – 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) *oder* - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab *oder* - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*	

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).

Bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib fand am 24.09.2020 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2020-B-204). Grundlage der Beratung war das von BMS (*Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA*) beantragte Anwendungsgebiet mit folgendem Wortlaut:

> „*OPDIVO ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten indiziert*.“

Nach Auffassung von BMS sind unter Patienten mit „fortgeschrittenem“ Nierenzellkarzinom diejenigen Patienten zu verstehen, für die aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist. Diese Auffassung teilt auch der G-BA [2].

Die vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet wie folgt [2]:

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

   - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1 – 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

   - Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) *oder*

   - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab *oder*

   - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

BMS folgt grundsätzlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten zweimal maßgeblich gewandelt: Der erste Wandel wurde durch die Zulassung des ersten Angiogenese-Inhibitors Sunitinib im Jahr 2006 sowie des Inhibitors des *mammalian Target of Rapamycin*(mTOR)-Signalwegs Temsirolimus im Jahr 2007 angestoßen. In den darauffolgenden Jahren stellten diese und verwandte Substanzen entsprechend den Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und wurden auch seitens des G-BA in den letzten Nutzenbewertungsverfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert [3-5]. Mit der Zulassung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms seit 2019 vollzog sich ein zweiter Wandel des Behandlungsstandards, insbesondere für Patienten, die für eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren geeignet sind [6, 7]. Entsprechend ist aus Sicht von BMS die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung dieser Immun-Checkpoint-Inhibitoren sachgerecht und entspricht dem derzeit anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Die beiden Angiogenese-Inhibitoren Sunitinib und Pazopanib stellen dennoch weiterhin empfohlene und somit auch sachgerechte Therapieoptionen im gesamten vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von neuen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen ist somit auch ein Vergleich gegenüber Sunitinib relevant, insbesondere um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

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.

Das Anwendungsgebiet von Nivolumab wurde aus der Fachinformation entnommen. Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einer Erstlinientherapie wurden aus der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 24.09.2020 (Beratungsanforderung 2020-B-204) zitiert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2021 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-204.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung). Vom 15. August 2019. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). Vom 14. Mai 2020. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). Vom 14. Mai 2020. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4288/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504.pdf.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0 - August 2020, AWMF-Registernummer: 043/017-OL. [Zugriff: 14.09.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
7. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. (2020): EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition der Erkrankung Nierenzellkarzinom

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

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

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

Ätiologie und Pathogenese des Nierenzellkarzinoms

Beim Nierenzellkarzinom ist die familiäre Disposition von untergeordneter Bedeutung [1] und spielt nur in 2 – 4 % der Fälle nachweislich eine Rolle [10, 12, 14, 15].

Als wichtigste modifizierbare Risikofaktoren gelten Rauchen und Übergewicht [1, 10, 16, 17], sodass das Aufgeben des Rauchens und eine Reduzierung des Gewichts als Präventionsmaßnahmen empfohlen werden [16]. Weiterhin gelten bestimmte Erkrankungen als Risikofaktoren, hierzu zählen Bluthochdruck [1, 10, 16, 17] und Niereninsuffizienz [1, 10, 17] bzw. allgemein Nierenkrankheit [16]. Diesbezüglich wird die adäquate Einstellung des Blutdrucks zur Senkung des Erkrankungsrisikos empfohlen [10]. Mangelnde körperliche Aktivität kann ebenfalls ein Risiko darstellen [1]. Die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Nierenzellkarzinomen und der Ernährung [10] oder dem Alkoholkonsum [18] sind widersprüchlich.

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

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

In den meisten Fällen handelt es sich um einen solitären (d. h. einzelnen) Tumor, nur 6 – 25 % sind multifokal [19], d. h. mehrere Krankheitsherde betreffend bzw. an mehreren Orten des Körpers auftretend. Die Inzidenz von bilateralen (d. h. beide Nieren sind betroffen) Nierenzellkarzinomen liegt bei 3 – 5 % bei sporadischen Formen [20, 21] und etwas höher bei erblichen Formen [14, 20]. Die häufigsten Lokalisationen von Metastasen sind Lunge (63 – 69 %), Knochen (37 – 43 %), Leber (34 %), Lymphknoten (22 – 36 %), Nebenniere (19 %) und Gehirn (7 %) [20, 22].

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

Klassifikation und Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms

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

Für die Klassifikation des Nierenzellkarzinoms wird die TNM-Klassifikation der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC, *Union for International Cancer Control*) verwendet, die sich an der Ausdehnung des Primärtumors (T), dem Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und dem Nachweis von Fernmetastasen (M) orientiert. In Tabelle 3-2 ist die TNM-Klassifikation in der 8. Auflage von 2016 dargestellt [21].

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation

T – Primärtumor		
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
T1	Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	
	T1a	Tumor 4 cm oder weniger
	T1b	Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm
T2	Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	
	T2a	Tumor mehr als 7 cm, aber nicht mehr als 10 cm
	T2b	Tumor mehr als 10 cm, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus	
	T3a	Tumor breitet sich in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste aus oder infiltriert das Nierenbeckenkelchsystem oder das perirenale und/oder Fettgewebe des *Sinus renalis*, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
	T3b	Tumor breitet sich in die *Vena cava* unterhalb des Zwerchfells aus
	T3c	Tumor breitet sich in die *Vena cava* oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der *Vena cava* aus
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)	
N – Regionäre Lymphknoten		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastasen in einem oder mehreren regionären Lymphknoten	
M – Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	
Quelle: Übersetzung von [21]		

Basierend auf der TNM-Klassifikation kann das Nierenzellkarzinom weiter in die vier Stadien I bis IV gemäß UICC eingeteilt werden [21], die in Tabelle 3-3 dargestellt sind.

Tabelle 3-3: Definition der Stadien nach UICC

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

Quelle: Übersetzung von [21]
UICC: *Union for International Cancer Control*

Weiterhin werden Nierenzellkarzinome bezüglich ihrer Histologie eingeteilt. Die Einteilung erfolgt auf Basis der WHO(*World Health Organization*)-Klassifikation, die durch die Vancouver-Klassifikation der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP, *International Society for Urological Pathology*) erweitert wurde [23, 24]. Die vorliegenden Therapieempfehlungen für Nierenzellkarzinome wurden anhand der hochwertigen Evidenz zur klarzelligen Histologie abgeleitet, für nicht-klarzellige Histologien liegen keine vergleichbar sicheren Daten vor. Daher sind die Therapieempfehlungen in den meisten, für Deutschland relevanten Leitlinien letztendlich für alle Histologien einheitlich, sodass die Histologie insbesondere im fortgeschrittenen Stadium derzeit keine Auswirkung auf die Therapie hat [10, 16, 17, 25] und daher hier nicht weiter ausgeführt wird. Dieser Einschätzung folgt auch der G-BA im Rahmen der bisherigen Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet [26-30]. Auch aus Sicht der *European Medicines Agency* (EMA) besteht keine Notwendigkeit, im Rahmen der Zulassung zwischen den verschiedenen Histologien zu unterscheiden, da sowohl für Nivolumab als auch für Cabozantinib die Wirksamkeit bei klarzelligem und nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom gezeigt wurde [31].

Prognosefaktoren des Nierenzellkarzinoms und Überleben

Die Chance auf langfristiges Überleben ist in Bezug auf die Gesamtheit der Nierenkarzinom-Patienten (Stadium I - IV) in Deutschland relativ günstig, dies spiegelt sich auch in der relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 77 % wider [1]. Diese insgesamt günstige Prognose über alle Stadien resultiert aus der Tatsache, dass etwa drei Viertel aller Nierenkarzinome in den Stadien I und II, also in frühen Stadien, in denen noch eine vollständige lokale Tumorresektion möglich ist, diagnostiziert werden [32]. Die Prognose verschlechtert sich mit dem Tumorstadium und dem pathologischen Stadium [10, 11, 16]. Abbildung 3-1 zeigt die Unterschiede im Überleben von Nierenkarzinom-Patienten in Abhängigkeit von den Stadien nach UICC bei Erstdiagnose.

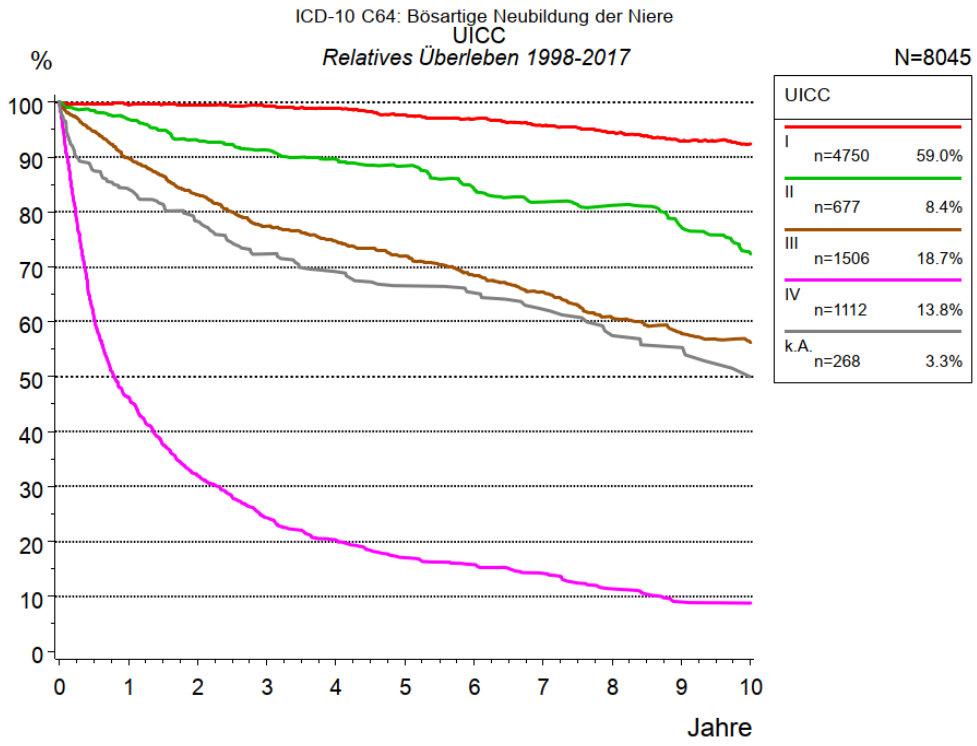

Abbildung 3-1: Abhängigkeit des Überlebens von Stadien nach UICC
Quelle: Tumorregister München [33]

Nach einer aktuellen Auswertung des Tumorregisters München (TRM) beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate 97,6 % bei Stadium I, 88,4 % bei Stadium II, 72,0 % bei Stadium III und 17,0 % bei Stadium IV [33]. Insbesondere für Patienten im Stadium IV, d. h. mit lokal weit fortgeschrittenem Tumor oder mit Metastasen, ist die Prognose also ungünstig. Bezüglich des zeitlichen Verlaufs ist die Prognose tendenziell günstiger, je später eine Metastasierung diagnostiziert wird. Bezüglich der Lokalisation werden Metastasen in den Knochen und evtl. der Leber als ungünstiger angesehen als solche in der Lunge oder den Lymphknoten. Als alleiniger Prognosefaktor wird die Lokalisation jedoch nicht verwendet, da der Zusammenhang nicht ausreichend genau bekannt ist.

Prognostische Faktoren

Die Bedeutung von molekularen Markern als Instrument zur Einschätzung der Prognose wird untersucht, allerdings konnte bisher kein Marker für den Einsatz in der klinischen Praxis validiert werden, so dass molekulare Marker zur Prognosebewertung nicht empfohlen werden [10, 16, 17].

Da die Prognoseabschätzung des Nierenzellkarzinoms im Vergleich zu anderen Tumoren schwierig ist, spielen die oben beschriebenen Klassifizierungen in Stadien eine wichtige Rolle. Zudem wurde eine Reihe von Prognosemodellen oder –scores entwickelt, um für den einzelnen Patienten eine Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit treffen zu können [10]. Als Grundlage dienen mehrere prognostische Faktoren wie Performance-Status, Zeitraum zwischen

Erstdiagnose und Beginn einer systemischen Therapie, Symptome und hämatologische Parameter, welche in multifaktoriellen Modellen kombiniert werden, um eine höhere Aussagekraft zu erreichen [10]. Modelle, die für Patienten mit einer Erstlinientherapie entwickelt wurden, sind z. B. der Motzer- bzw. MSKCC-Score (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) und die IMDC-Kriterien (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*), auch Heng-Kriterien genannt [10]. In aktuellen Leitlinien wird insbesondere das IMDC-Risiko unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren zur Auswahl der Erstlinientherapie herangezogen [10].

Prognosemodell IMDC-Score

Der IMDC-Score wurde 2009 speziell für die neuen zielgerichteten Therapien entwickelt, wobei Patienten unter Erstlinientherapie mit einer antiangiogenetischen Therapie eingeschlossen waren [34]. Dieses Modell basiert auf sechs Prognosefaktoren, die in Tabelle 3-4 aufgeführt werden, und bildet aufgrund der Risikostratifizierung genauer als z. B. der MSKCC-Score das ungünstige und intermediäre Risiko ab [35]. In der zugrundeliegenden Studie wurde in der Gruppe ohne Risikofaktoren die mediane Überlebenszeit nicht erreicht (gute Prognose), bei Patienten mit ein bis zwei Risikofaktoren betrug sie 27 Monate (intermediäre Prognose) und bei drei bis sechs Risikofaktoren 8,8 Monate (ungünstige Prognose) [34].

Tabelle 3-4: IMDC-Prognosescore für das Nierenzellkarzinom

	IMDC/Heng (2009)
Prognosefaktoren	
Karnofsky-Index	< 80 %
LDH	-
Hämoglobin	unterhalb des Normwerts
korrigiertes Serumkalzium	> 10 mg/dl
Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie	< 1 Jahr
Anzahl der Neutrophilen	oberhalb des Normwerts
Anzahl der Thrombozyten	oberhalb des Normwerts
Risikoprognosegruppen	*Anzahl der Prognosefaktoren*
günstige Prognose	0
intermediäre Prognose	1 – 2
ungünstige Prognose	≥ 3
Quelle: [34] IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; LDH: Laktatdehydrogenase	

Die IMDC-Kriterien wurden zunächst 2013 extern validiert [35]. In einer weiteren Validierung in 2015 wurde gezeigt, dass die Kriterien auch bei Patienten unter Zweitlinientherapie angewendet werden können [36].

Die Abhängigkeit der Prognose von der Risikogruppe wird in Abbildung 3-2 beispielhaft für den IMDC-Score gezeigt. Darin wird die frühe Separation der Überlebenskurven für die drei Risikogruppen bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom deutlich [35]. Auch sind die längeren medianen Überlebenszeiten für Patienten mit niedrigem Risiko ersichtlich.

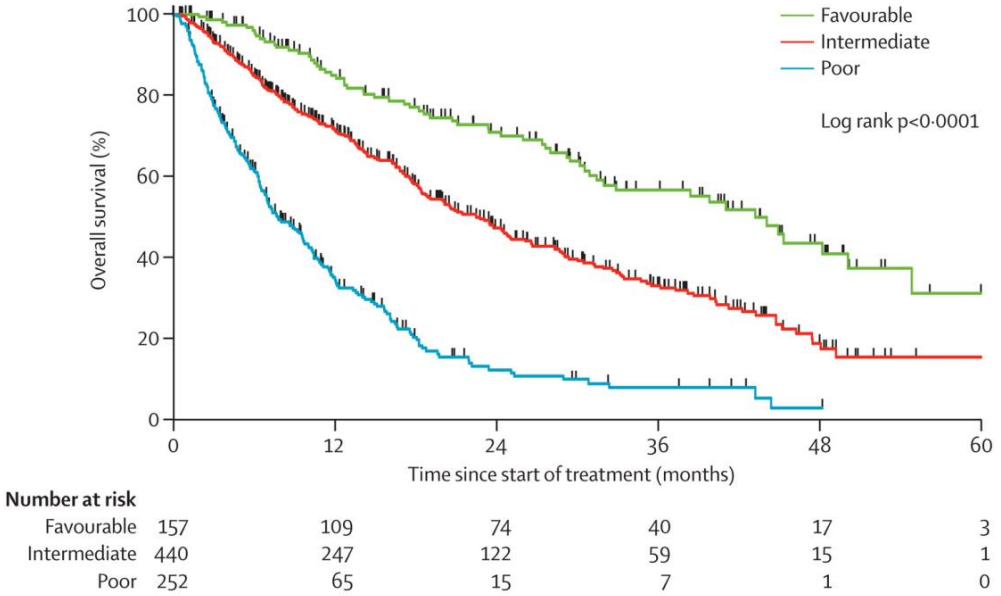

Abbildung 3-2: Abhängigkeit des Überlebens von der Risikogruppe gemäß IMDC-Score
Quelle: [35]

Symptomatik des Nierenzellkarzinoms

Das Frühstadium des Nierenzellkarzinoms ist in der Regel symptomfrei, daher erfolgt die Diagnose häufig zufällig bei einer Untersuchung mit bildgebenden Verfahren [16, 17, 37]. Bei fortgeschrittenen Stadien können folgende Symptome auftreten: Hämaturie, Rücken- und Flankenschmerz, tast- und sichtbarer Flankentumor, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Anämie, Fieber und paraneoplastische Syndrome (Hormonbildung durch Tumorzellen) [15-17]. Nur ca. 5 - 10 % der Patienten zeigen die klassische Symptom-Befundtrias aus Flankenschmerz, Makrohämaturie und tastbarer abdominaler Raumforderung [16, 20, 37].

Diagnose des Nierenzellkarzinoms

Bisher gibt es in Deutschland keine systematische Krebsvorsorge für Nierenzellkarzinome. In mindestens der Hälfte der Fälle werden diese Tumoren zufällig entdeckt, wenn aus anderem Anlass Untersuchungen mit Ultraschall/Sonographie oder Computertomographie (CT) durchgeführt werden [15, 17]. Durch den vermehrten Einsatz bildgebender Verfahren in der Routinediagnostik werden immer häufiger Tumoren per Zufallsbefund in niedrigem Stadium gefunden [38, 39]. Bei etwa 13,5 % der Patienten werden bei der Diagnose bereits Fernmetastasen entdeckt [33].

In den deutschen und europäischen Leitlinien werden je nach Situation eine CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens und ggf. eine Biopsie zur Diagnostik empfohlen [10, 16, 17]. Weitere bei einem Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom durchgeführte Untersuchungen sind eine Bildgebung des Thorax (CT oder Röntgen in zwei Ebenen) und gegebenenfalls, z. B. bei Knochenschmerzen, eine Ganzkörperskelettszintigraphie (zum Ausschluss von Knochenmetastasierung). Eine Bildgebung des Schädels (MRT) zum Ausschluss von Hirnmetastasen ist vor allem bei metastasierten Tumoren bzw. entsprechender Symptomatik indiziert [10].

Therapie des Nierenzellkarzinoms

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

Hauptsächlich kam im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium die medikamentöse Therapie mit zielgerichteten Substanzen zum Einsatz. Eine palliative Chemotherapie oder alleinige Zytokintherapie sollen wegen der geringen Wirksamkeit nicht durchgeführt werden und sind letztendlich Sondersituationen vorbehalten [10]. Seit 2006 vollzog sich ein Wechsel von der unspezifischen Immuntherapie mit Zytokinen zur Therapie mit Proteinkinase-Inhibitoren, welche die Angiogenese und den mTOR-Signalweg inhibieren [40]. Nivolumab erweiterte 2016 mit der Zulassung durch die EMA als erster Immun-Checkpoint-Inhibitor die Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten. Mit der Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als erste Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombination im Jahr 2019 wurden auch die Behandlungsoptionen in der Erstlinientherapie erweitert und ein erneuter Wandel des Behandlungsstandards eingeläutet. Damit stehen die Kombinationstherapien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowie Pembrolizumab und Avelumab jeweils in Kombination mit Axitinib zur Verfügung. Des Weiteren kommen als zielgerichtete Therapieoptionen *Vascular Endothelial Growth Factor*(VEGF)-Inhibitoren, wie Sunitinib, Pazopanib und Bevacizumab, mTOR-Inhibitoren, wie Temsirolimus, sowie Multi-TKI, wie Cabozantinib, für Patienten, die für eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-basierte Therapie nicht geeignet sind, weiterhin in Frage [10]. Weitere Details zur Therapie werden in Abschnitt 3.2.2 gegeben.

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Die Erkrankung an einem Nierentumor betrifft vor allem ältere Menschen. So liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen [1]. Die erblichen Nierentumoren entstehen eher im jüngeren Alter und gleich häufig bei beiden Geschlechtern [14]. Bei Männern werden fast doppelt so viele Neuerkrankungen und Sterbefälle wie bei Frauen beobachtet, wobei die Sterberate bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig ist [1]. Weitere Details werden in Abschnitt 3.2.3 gegeben.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib umfasst erwachsene Erstlinienpatienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.

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

Die zugelassene Indikation umfasst nicht-vorbehandelte Patienten (Erstlinienpatienten). Unter einer Vorbehandlung wird eine vorangegangene systemische Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung verstanden.

Die Einschätzung der Risikoprognose, z. B. mittels IMDC-Kriterien, wird in der Regel bei Erstlinienpatienten vorgenommen, um die Überlebenswahrscheinlichkeit abzuschätzen. Das Anwendungsgebiet für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib umfasst Erstlinienpatienten unabhängig vom Risikoprofil, d. h. mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil.

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.

Ziele der Behandlung beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

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

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

Aktuelle Behandlungsoptionen

Die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten zweimal maßgeblich gewandelt. Seit 2006 vollzog sich der erste Wechsel von der unspezifischen Immuntherapie mit Zytokinen zu Inhibitoren der Angiogenese und des mTOR-Signalwegs [40]. Eine palliative Chemotherapie ebenso wie die alleinige Zytokintherapie wird aufgrund der fehlenden Wirksamkeit im Vergleich zu den zielgerichteten Therapien seither nicht mehr empfohlen und ist letztendlich Sondersituationen vorbehalten [10]. Durch die Zulassung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren in den letzten Jahren erfolgte ein zweiter Wandel des Therapiestandards für Patienten, die für eine solche Therapie geeignet sind [10].

Bei der Auswahl der Wirkstoffe zur Systemtherapie wird nach Risikoprofil und Therapielinie unterschieden. Im Rahmen der letzten Aktualisierungen relevanter Leitlinien haben die neu zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren Eingang in die aktuellen Therapieempfehlungen erhalten. Entsprechend werden Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten jeglichen Risikoprofils empfohlen [10, 16]. Auch die Kombinationstherapie aus Avelumab und Axitinib wird in der deutschen S3-Leitlinie als weitere Therapieoption bei Patienten aller Risikoprofile genannt, wenn auch mit einem schwächeren Empfehlungsgrad als die anderen beiden Immun-Checkpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien [10]. Für Patienten, die für eine Checkpoint-Inhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht geeignet sind, werden weiterhin die Inhibitoren der Angiogenese empfohlen. Dabei stellen die Wirkstoffe Sunitinib, Pazopanib, Tivozanib und Bevacizumab in Kombination mit

Interferon alfa-2a für Patienten mit günstigem Risikoprofil, Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib für Patienten mit intermediärem Risikoprofil sowie Cabozantinib oder Sunitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil die empfohlenen Behandlungsoptionen dar. Inhibitoren des mTOR-Signalwegs werden nicht mehr oder nur noch eingeschränkt bei ungünstigem Risikoprofil empfohlen [10, 16].

Abhängig vom eingesetzten Wirkstoff in der ersten Linie werden verschiedene Empfehlungen für die Zweitlinientherapie gegeben. Nach Versagen von einem VEGF-Inhibitor sollen Nivolumab oder Cabozantinib eingesetzt werden. Weitere Therapieoptionen sind Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, Everolimus oder andere Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) (z. B. Axitinib), wobei die beiden letztgenannten aufgrund des fehlenden Überlebensvorteils nur in Einzelfällen angewendet werden sollten. Für Patienten mit Therapieversagen nach einer anderen Wirkstoffklasse als den VEGF-Inhibitoren ist keine Standardtherapie etabliert. Nach Versagen von Temsirolimus sollte Nivolumab oder ein gegen VEGF gerichteter TKI eingesetzt werden. TKI sollten ebenfalls nach Versagen einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren angewendet werden [10, 16]. Für die Drittlinientherapie ist kein Standard etabliert, die Auswahl sollte unter Berücksichtigung der Vortherapien erfolgen und auf Substanzen basieren, die noch nicht gegeben wurden [10].

Therapeutischer Bedarf

Die bereits seit 2006 zugelassenen zielgerichteten Wirkstoffe können bei Patienten mit metastasierter Erkrankung zu einer besseren Prognose mit längeren stabilen Erkrankungsphasen führen [38, 41]. Dennoch beträgt die relative 5-Jahres Überlebensrate für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom lediglich 17,0 % [33]. Es besteht somit nach wie vor ein Bedarf an wirksamen Therapien insbesondere im Hinblick auf das immer noch stark verkürzte Gesamtüberleben der Patienten.

Das Überleben ist stark abhängig vom Vorliegen bestimmter prognostischer Faktoren (siehe Abschnitt 3.2.1) und liegt bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bislang bei deutlich unter 12 Monaten im Median [35, 42]. Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen klinischer Studien mit anti-angiogenen Arzneimitteln oder mTOR-Inhibitoren. Eine Überschreitung der medianen Überlebenszeit von 12 Monaten wurde bislang mit keinem dieser Therapieregime erreicht [19, 42-44].

Durch die Zulassung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren in den letzten Jahren konnte die Prognose deutlich verbessert werden, sodass auch für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil in klinischen Studien ein medianes Überleben von fast zwei Jahren erreicht werden konnte [45-47]. Nichtsdestotrotz fehlen insbesondere für die Kombinationen aus Immun-Checkpoint-Inhibitor und TKI langfristige Nachbeobachtungsdaten zum Gesamtüberleben.

Auch für Patienten der günstigen und intermediären Risikogruppe besteht ein hoher Bedarf an Therapien, die das Überleben der Patienten signifikant verbessern. So beträgt die krankheitsspezifische 5-Jahresüberlebensrate für Patienten der intermediären Risikogruppe ebenfalls nur 19,5 % [17].

Trotz der Behandlungsfortschritte in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms seit der Zulassung der zielgerichteten Systemtherapien im Jahr 2006 sowie der Immun-Checkpoint-Inhibitoren seit 2019, bestehen nach wie vor klinische Herausforderungen:

- Die objektiven Ansprechraten der anti-angiogenen Wirkstoffe und mTOR-Inhibitoren liegen in einer Größenordnung von 30 % [10, 42, 48], komplette Remissionen sind selten und damit die Chance auf Langzeitüberleben unter einer solchen Therapie sehr gering.

- In klinischen Studien konnte bislang für keinen der zugelassenen anti-angiogenen Wirkstoffe ein Überlebensvorteil gezeigt werden [10].

- Die objektiven Ansprechraten der Immun-Checkpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen in einer Größenordnung von 50 % [48], sodass der Bedarf für weitere Therapieoptionen gegeben ist. Für die Kombinationstherapien Pembrolizumab plus Axitinib und Avelumab plus Axitinib stehen derzeit keine Langzeitergebnisse zum Gesamtüberleben zur Verfügung, sodass eine abschließende Bewertung noch nicht möglich ist. Zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimuab wurden bereits weitere Daten mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 48 Monaten publiziert [49].

- Bisherige Therapieoptionen sind oftmals mit schweren und wirkstoffspezifischen Nebenwirkungen behaftet, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirken und einen Therapieabbruch notwendig machen können. Bislang konnte nur für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, nicht jedoch für die anderen Immun-Checkpoint-Inhibitor-basierten Therapien, ein Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität gezeigt werden.

Unter Berücksichtigung dieser Limitationen besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen mit dem Ziel, Langzeitremissionen zu erzielen und somit das Gesamtüberleben zu verlängern.

Die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Cabozantinib stellt unter Berücksichtigung des deutlichen Überlebensvorteils gegenüber Sunitinib bei einem gut charakterisierten und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil einen weiteren Fortschritt in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar und kann somit zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beitragen (vgl. auch Modul 4 M). Die Kombination des hoch wirksamen Immun-Checkpoint-Inhibitors Nivolumab mit dem Multi-TKI Cabozantinib lässt insbesondere im Vergleich zu den Kombinationstherapien aus Immun-Checkpoint-Inhibitoren und dem VEGF-Inhibitor Axitinib eine verstärkte anti-tumorale Aktivität erwarten. Durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen von Nivolumab und Cabozantinib kommt es zu Synergieeffekten in der Tumorabwehr. Gleichzeitig ermöglicht ein Cabozantinib-vermittelter Effekt auf das Mikromilieu eine Verstärkung des anti-tumoralen Effekts von Nivolumab (vgl. auch Modul 2 M). Für den Patienten spiegelt sich dies in einem verlängerten Gesamt- und Progressionsfreien Überleben, der bislang höchsten erreichten Krankheitskontrollrate von fast 90 % und teilweise kompletten Remissionen, die eine Langzeitremission ermöglichen, wider (vgl. auch Modul 4 M). Die Kombinationstherapie aus einem langfristig wirksamen Immun-Checkpoint-Inhibitor und einem schnell eingreifenden Multi-TKI mit breitem Wirkspektrum stellt

insbesondere für Patienten mit hohem Remissionsdruck eine bedeutsame Therapieoption dar. Die Aufnahme von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib als empfohlene Therapieoption in der ESMO-Leitlinie, schon bereits vor Zulassung, als auch in der aktuellen Leitlinie der NCCN unterstreicht den therapeutischen Bedarf nach dieser Therapieoption und deren hohen medizinischen Stellenwert [50, 51].

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.

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

Epidemiologische Daten für Deutschland sind grundsätzlich seitens des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) verfügbar. Aufgrund der identischen Datenbasis, den epidemiologischen Krebsregistern der Bundesländer, und der vereinheitlichten Methodik liefern beide Quellen quasi identische Hochrechnungen. Im weiteren Vorgehen werden daher nur Angaben des ZfKD berücksichtigt.

Die Darstellung von Inzidenz und Prävalenz erfolgt in Anlehnung an den Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ [1], der gemeinsam vom RKI und GEKID herausgegeben wird. Für die Berechnungen von Inzidenz und Prävalenz werden zudem die Zahlenwerte aus mehreren Datenbankabfragen beim ZfKD genutzt [52-55].

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

Inzidenz des Nierenzellkarzinoms in Deutschland

Die Inzidenz wird anhand der Anzahl an Neuerkrankungen (Fallzahlen) dargestellt. Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 9.280 Männer und 5.360 Frauen an einem Nierenkarzinom (ICD-10 C64), also insgesamt 14.640 Personen (siehe Tabelle 3-5). Damit beträgt der Anteil der Nierenkarzinome an allen Krebsneuerkrankungen 3,6 % bei Männern und 2,3 % bei Frauen [1]. Im Jahr 2017 liegt die Anzahl an Neuerkrankungen in Deutschland nahezu unverändert bei 14.029 Personen (8.864 Männer und 5.165 Frauen) [53].

Tabelle 3-5: Angaben zur Inzidenz von Nierenkarzinomen (ICD-10 C64) im Jahr 2016 und 2017 in Deutschland

Quelle	Männer	Frauen	Gesamt
Bericht „Krebs in Deutschland“ (Angabe für 2016) [1]	9.280	5.360	14.640
ZfKD-Datenbankabfrage (Angabe für 2017) [53]	8.864	5.165	14.029

Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms ergibt sich durch Berücksichtigung des Anteils von 96 % an allen Nierenkarzinomen (siehe Tabelle 3-6). Demnach erkrankten in Deutschland 2016 8.909 Männer und 5.146 Frauen an einem Nierenzellkarzinom, also insgesamt 14.054 Personen. Im Jahr 2017 waren es 8.509 Männer und 4.958 Frauen, also insgesamt 13.468 Personen.

Tabelle 3-6: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2016 und 2017 in Deutschland

Quelle	Männer[a]	Frauen[a]	Gesamt[a]
Bericht „Krebs in Deutschland“ [1]	8.909	5.146	14.054
ZfKD-Datenbankabfrage (Angabe für 2017) [53]	8.509	4.958	13.468
[a] Eigene Berechnung basierend auf den Angaben in Tabelle 3-5 durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Inzidenzangaben für Männer und Frauen und anschließende Addition zur Gesamtzahl			

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz

Bezüglich der Unterschiede zwischen den Geschlechtern fällt die höhere Erkrankungsrate bei Männern auf, sie beträgt etwa das 1,7fache der Inzidenz bei Frauen (siehe Tabelle 3-5).

Das mittlere Erkrankungsalter beim Nierenzellkarzinom beträgt für Männer 68 Jahre und für Frauen 72 Jahre [1]. Die Verteilung der Neuerkrankungen auf verschiedene Altersgruppen ist in Tabelle 3-7 und Abbildung 3-3 dargestellt. Zur Berechnung wurden Zahlen aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD verwendet (Datenstand 16.03.2021) [53].

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

Tabelle 3-7: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2017 in Deutschland nach Altersgruppen

Altersgruppe	**Männer[a]**	**Frauen[a]**	**Gesamt[a]**
0 – 4	41	36	78
5 – 9	10	12	21
10 – 14	<5	<5	k. A.
15 – 19	5	<5	k. A.
20 – 24	6	<5	k. A.
25 – 29	13	12	26
30 – 34	39	24	63
35 – 39	91	48	139
40 – 44	157	71	228
45 – 49	363	154	516
50 – 54	689	303	993
55 – 59	897	402	1.299
60 – 64	1.119	511	1.630
65 – 69	1.477	559	2.036
70 – 74	1.022	684	1.707
75 – 79	1.351	914	2.265
80 – 84	780	717	1.498
85 +	445	501	947

[a] Eigene Berechnung basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [53] durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Inzidenzangaben für Männer und Frauen und anschließende Addition zur Gesamtzahl

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

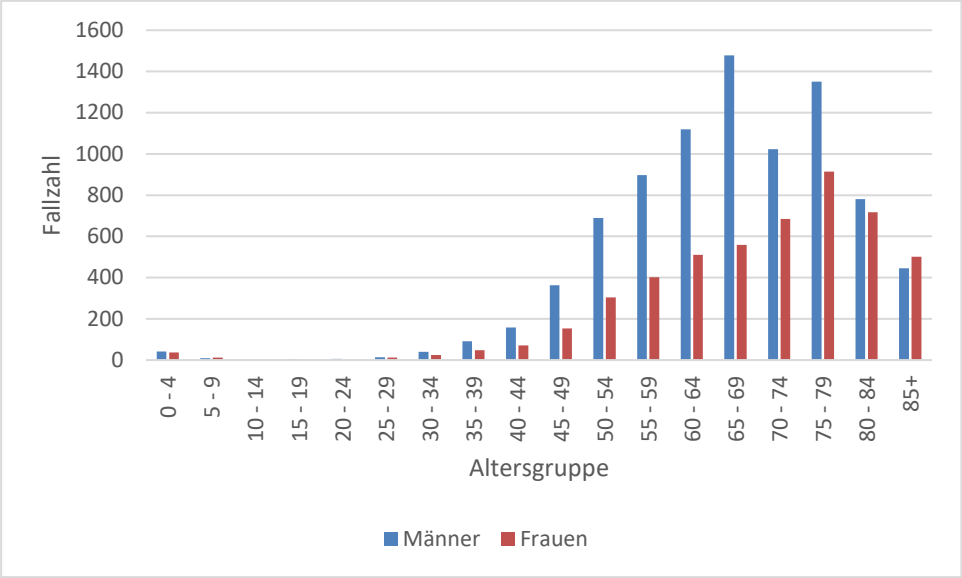

Abbildung 3-3: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2017 in Deutschland nach Altersgruppen
Quelle: Eigene Darstellung basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [52] (siehe Tabelle 3-7)

Prävalenz des Nierenzellkarzinoms

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

Laut Angaben des Berichts „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ sowie einer Datenbankabfrage beim ZfKD zur 5-Jahres-Prävalenz von Nierenkarzinomen (ICD-10 C64) waren in Deutschland im Jahr 2016 etwa 36.242 – 37.900 Männer und 21.216 – 21.900 Frauen, also insgesamt 57.458 – 59.800 Personen, erkrankt [1]. Gemäß Datenbankabfrage beim ZfKD betrug 2016 die 1-Jahres-Prävalenz der Nierenkarzinome 8.383 Erkrankungen bei Männern und 4.900 Erkrankungen bei Frauen, also insgesamt 13.283 Erkrankungen [55]. Angaben zum Jahr 2017 zeigen analog zur Inzidenz eine nahezu unveränderte, leicht rückläufige Anzahl an prävalenten Patienten mit Nierenkarzinomen [55]. Die Angaben zur Prävalenz der Nierenkarzinome sind in Tabelle 3-8 zusammengefasst.

Tabelle 3-8: Angaben zur Prävalenz von Nierenkarzinomen (ICD-10 C64) im Jahr 2016 und 2017 in Deutschland

Quelle	Männer	Frauen	Gesamt
1-Jahres-Prävalenz			
ZfKD-Datenbankabfrage für 2016 [55]	8.383	4.900	13.283
ZfKD-Datenbankabfrage für 2017 [55]	7.890	4.402	12.292
5-Jahres-Prävalenz			
ZfKD-Datenbankabfrage für 2016 [55] und Bericht „Krebs in Deutschland“ für 2016 [1]	36.242 – 37.900	21.216 – 21.900	57.458 – 59.800
ZfKD-Datenbankabfrage für 2017 [55]	35.460	20.577	56.037

Die Prävalenz des Nierenzellkarzinoms ergibt sich durch Berücksichtigung des Anteils von 96 % an allen Nierenkarzinomen (siehe Tabelle 3-9). Demnach betrug die 1-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms 2016 in Deutschland bei Männern 8.048 und bei Frauen 4.704, also insgesamt 12.752 Erkrankungen. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug 2016 bei Männern 34.792 – 36.384 und bei Frauen 20.367 – 21.024, also insgesamt 55.160 – 57.408 Erkrankungen. Angaben zum Jahr 2017 liegen mit insgesamt 11.800 Erkrankungen bezogen auf die 1-Jahres-Prävalenz bzw. 53.796 Erkrankungen bezogen auf die 5-Jahres-Prävalenz nahezu unverändert auf einem leicht rückläufigen Niveau.

Tabelle 3-9: Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2016 und 2017 in Deutschland

Quelle	Männer[a]	Frauen[a]	Gesamt[a]
1-Jahres-Prävalenz			
ZfKD-Datenbankabfrage für 2016 [55]	8.048	4.704	12.752
ZfKD-Datenbankabfrage für 2017 [55]	7.574	4.226	11.800
5-Jahres-Prävalenz			
ZfKD-Datenbankabfrage für 2016 [55] und Bericht „Krebs in Deutschland“ für 2016 [1]	34.792 – 36.384	20.367 – 21.024	55.160 – 57.408
ZfKD-Datenbankabfrage für 2017 [55]	34.042	19.754	53.796

[a] Eigene Berechnung basierend auf den Angaben in Tabelle 3-8 durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Prävalenzangaben für Männer und Frauen und anschließende Addition zur Gesamtzahl

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz

Bezüglich der geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigt sich, wie schon bei Betrachtung der Inzidenz, ein deutlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die Prävalenz bei Männern beträgt etwa das 1,7fache der Prävalenz bei Frauen (siehe Tabelle 3-9).

Die Verteilung der 5-Jahres-Prävalenz auf verschiedene Altersgruppen ist in Tabelle 3-10 und Abbildung 3-4 dargestellt. Zur Berechnung wurden die Zahlen für das Nierenkarzinom (ICD-10 C64) aus der ZfKD-Datenbank verwendet (Datenstand 16.03.2021) [54].

Tabelle 3-10: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2017 in Deutschland nach Altersgruppen

Altersgruppe	Männer[a]	Frauen[a]	Gesamt[a]
0 – 44	1.416	804	2.220
45 – 54	4.340	1.798	6.138
55 – 64	8.271	3.743	12.014
65 – 74	9.923	5.158	15.081
75 +	10.092	8.250	18.342

[a] Eigene Berechnung basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [54] durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Prävalenzangaben für Männer und Frauen und anschließende Addition zur Gesamtzahl

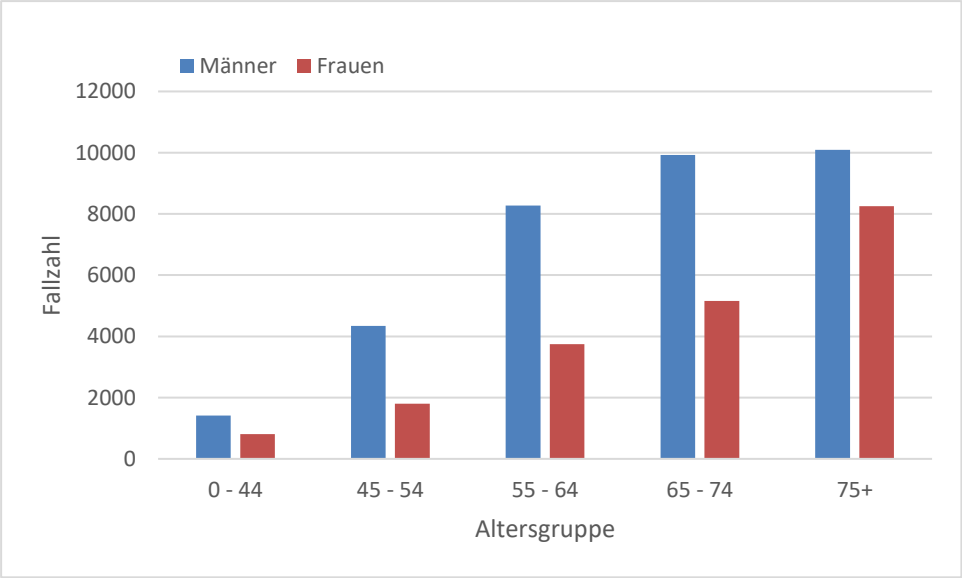

Abbildung 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2017 in Deutschland nach Altersgruppen
Quelle: Eigene Darstellung basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [54] (siehe Tabelle 3-10)

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.

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

Prognose der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten zeigen seit Ende etwa 2008 für beide Geschlechter einen Rückgang [1].

Für eine Abschätzung der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2020 und in den nächsten 5 Jahren werden hier die Werte aus der ZfKD-Datenbank verwendet, da diese auf einer größeren Datenbasis als die Hochrechnungen der GEKID beruhen. Es werden die Daten zur Inzidenz der Nierenkarzinome (ICD-10 C64) aus den letzten fünf verfügbaren Jahren getrennt nach Geschlecht zu Grunde gelegt [53]. Die daraus berechneten Werte für die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms sind in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Inzidenz des Nierenzellkarzinoms 2013 – 2017 in Deutschland

Jahr	Männer[a]	Frauen[a]	Gesamt[a]
2013	9.125	5.366	14.491
2014	9.298	5.327	14.625
2015	9.462	5.544	15.006
2016	9.035	5.298	14.333
2017	8.509	4.958	13.468

[a] Eigene Berechnung basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [53] durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Inzidenzangaben für Männer und Frauen und anschließende Addition zur Gesamtzahl

Die in Tabelle 3-11 dargestellten Werte werden jeweils einer linearen Regression zugrunde gelegt. Der angenommene lineare Zusammenhang wird durch die folgenden Regressionsgleichungen beschrieben, wobei x das Jahr und y die Anzahl der Neuerkrankungen bezeichnet:

Männer: $y = -149{,}38\,x + 310.078$ ($R^2 = 0{,}4270$)

Frauen: $y = -84{,}48\,x + 175.526$ ($R^2 = 0{,}3935$)

In Klammern ist jeweils das Bestimmtheitsmaß angegeben. Bei beiden Regressionsgleichungen ergibt sich ein ähnlicher Wert für R^2, der nahelegt, dass die beobachtete rückläufige Fallzahlentwicklung entsprechend der ermittelten Regressionsgleichungen relativ gut abgebildet wird.

Aufgrund der stabilen, leicht sinkenden Fallzahlen in den vorangegangenen Jahren ist davon auszugehen, dass auch über die nächsten Jahre die Zahl der Neuerkrankungen relativ stabil bleibt und tendenziell abnimmt.

Mit Hilfe dieser Gleichungen lassen sich die zu erwartenden Fallzahlen für die Jahre 2020 bis 2025 prognostizieren. Die prognostizierten Fallzahlen sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Prognostizierte Inzidenz des Nierenzellkarzinoms 2020 – 2025 in Deutschland

Jahr	**Männer[a]**	**Frauen[a]**	**Gesamt[a]**
2020	8.330	4.876	13.207
2021	8.181	4.792	12.973
2022	8.032	4.707	12.739
2023	7.882	4.623	12.505
2024	7.733	4.538	12.271
2025	7.584	4.454	12.038

[a] Eigene Berechnung basierend auf den Daten in Tabelle 3-11, dabei zunächst getrennte Extrapolation der Inzidenzen für Männer und Frauen mittels linearer Regression und anschließende Addition zur Gesamtsumme

Die Prognose zeigt eine geringfügige Abnahme der Gesamtinzidenz innerhalb der kommenden fünf Jahre, wobei die Fallzahlen bei Frauen und Männern in etwa gleichem Maße abnehmen. Als Vergleich können die für das Jahr 2020 prognostizierten Werte des RKI herangezogen werden. Unter Berücksichtigung des Anteils von 96 % aller Nierenkarzinome (ICD-10 C64) ergeben sich daraus 5.472 Frauen und 9.312 Männer, die im Jahr 2020 neu an einem Nierenzellkarzinom erkranken werden, also insgesamt 14.784 Personen [1]. Diese Werte liegen oberhalb der hier berechneten Prognose, was deren Limitationen verdeutlicht. Eine mögliche Erklärung für diese Abweichung ist die komplexere Methodik, die im RKI-Bericht angewendet wurde[1] und vermutlich zu einer valideren Schätzung führt.

Obwohl hier rechnerisch auf Basis der Inzidenzen der vergangenen Jahre eine geringfügige Abnahme der Erkrankungszahlen prognostiziert wurde, ist langfristig aufgrund der steigenden Lebenserwartung ein Anstieg der absoluten Neuerkrankungszahlen zu erwarten. Dieser Faktor wurde jedoch aufgrund der Kürze des betrachteten Zeitraums hier nicht berücksichtigt. Des Weiteren könnten die vorherrschenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 3.2.1) und eine frühere Diagnose prinzipiell ebenfalls zu einer höheren Zahl von inzidenten Patienten führen [56].

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

Prognose der Prävalenz des Nierenzellkarzinoms

Für eine Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz auf Basis der in den letzten fünf Jahren beobachteten Entwicklung werden hier die Werte aus der ZfKD-Datenbank verwendet. Dafür werden die Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz der Nierenkarzinome (ICD-10 C64) aus den letzten fünf verfügbaren Jahren getrennt nach Geschlecht zu Grunde gelegt [52]. Die daraus berechneten Werte für die Prävalenz des Nierenzellkarzinoms sind in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: Prävalenz des Nierenzellkarzinoms 2013 – 2017 in Deutschland

Jahr	Männer[a]	Frauen[a]	Gesamt[a]
1-Jahres-Prävalenz			
2013	8.148	4.710	12.857
2014	8.327	4.742	13.069
2015	8.530	4.888	13.418
2016	8.048	4.704	12.752
2017	7.574	4.226	11.800
5-Jahres-Prävalenz			
2013	34.726	21.003	55.729
2014	34.749	20.679	55.428
2015	35.001	20.508	55.509
2016	34.792	20.367	55.160
2017	34.042	19.754	53.796

[a] Eigene Berechnung basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [52] durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die Prävalenzangaben für Männer und Frauen und anschließende Addition zur Gesamtzahl

Die in Tabelle 3-13 dargestellten Werte werden jeweils einer linearen Regression zugrunde gelegt. Der angenommene lineare Zusammenhang wird durch die folgenden Regressionsgleichungen beschrieben, wobei x das Jahr und y die Prävalenz bezeichnet.

1-Jahres-Prävalenz:

Männer: $y = -142{,}56\ x + 295.384$ ($R^2 = 0{,}3953$)

Frauen: $y = -100{,}61\ x + 207.379$ ($R^2 = 0{,}4023$)

5-Jahres-Prävalenz:

Männer: $y = -132{,}58\ x – 301.803$ ($R^2 = 0{,}3327$)

Frauen: $y = -280{,}99\ x + 586.661$ ($R^2 = 0{,}9264$)

Die Bestimmtheitsmaße für die Regressionsgleichungen für die 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz weisen auf eine akzeptable bis sehr gute Güte des Regressionsmodells hin. Die Gleichungen bilden also die jeweils beobachtete Entwicklung gut ab.

Mit Hilfe der Regressionsgleichungen lassen sich die zu erwartenden Patientenzahlen für die Jahre 2020 bis 2025 prognostizieren. Die prognostizierten Zahlen sind in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Prognostizierte Prävalenz des Nierenzellkarzinoms 2020 – 2025 in Deutschland

Jahr	**Männer[a]**	**Frauen[a]**	**Gesamt[a]**
1-Jahres-Prävalenz			
2020	7.413	4.147	11.560
2021	7.270	4.046	11.316
2022	7.128	3.946	11.073
2023	6.985	3.845	10.830
2024	6.843	3.744	10.587
2025	6.700	3.644	10.344
5-Jahres-Prävalenz			
2020	33.991	19.061	53.053
2021	33.859	18.780	52.639
2022	33.726	18.499	52.225
2023	33.594	18.218	51.812
2024	33.461	17.937	51.398
2025	33.329	17.656	50.985

[a] Eigene Berechnung basierend auf den Daten in Tabelle 3-13, dabei zunächst getrennte Extrapolation der Prävalenzen für Männer und Frauen mittels linearer Regression und anschließende Addition zur Gesamtzahl

Die Prognose der 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz basierend auf dem beobachteten Verlauf der letzten fünf Jahre zeigt einen geringen Rückgang der Patientenzahlen. Dieser Trend passt zur prognostizierten Entwicklung der Inzidenz, die ebenfalls leicht rückläufig ist. Dennoch ist die Prognose mit Unsicherheit verbunden, da langfristig insbesondere aufgrund der Erfolge der neuen Therapieoptionen für Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit einer Verlängerung der Überlebenszeit und somit einer Zunahme der Prävalenz zu rechnen ist.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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 in Kombination mit Cabozantinib (gesamte Zielpopulation)	3.952 – 4.429	**3.471 – 3.890**
a) nicht vorbehandelte Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	541 – 846	**476 – 743**
b) nicht vorbehandelte Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)	3.162 – 3.862	**2.777 – 3.392**
IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database*		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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.

Die Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet sind erwachsene Erstlinienpatienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Der G-BA hat für diese Patientenpopulation zwei Teilanwendungsgebiete festgelegt:

a) Nicht vorbehandelte Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

b) Nicht vorbehandelte Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)

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

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

Ausgehend von der Größe der Patientenpopulation mit einem Nierenzellkarzinom wird die Größe der Zielpopulation und der jeweiligen Teilanwendungsgebiete, wie in Abbildung 3-5 illustriert, schrittweise bestimmt. Am Ende der Berechnungen wird der jeweilige Anteil der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ermittelt. Tabelle 3-19 fasst schließlich die Quantifizierung zusammen. Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel [57]. Die im Dossier dargestellten Zahlen wurden jeweils auf ganze Zahlen gerundet. Bei der Kalkulation der einzelnen Schritte wird jeweils die Untergrenze der Spanne des Ausgangswerts mit der Untergrenze der Spanne des jeweils nächsten Schrittes multipliziert; die Berechnung der Obergrenze erfolgt analog.

Die vorliegende Herleitung der Zielpopulation entspricht in den Herleitungsschritten und herangezogenen Quellen der Berechnung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung von Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet [58]. Aufgrund der Aktualität und bereits erfolgten wissenschaftlichen Bewertung dieser Herangehensweise, wird auch im vorliegenden Modul darauf zurückgegriffen.

Methodisches Vorgehen zur Ableitung der Zielpopulation und der Teilpopulationen

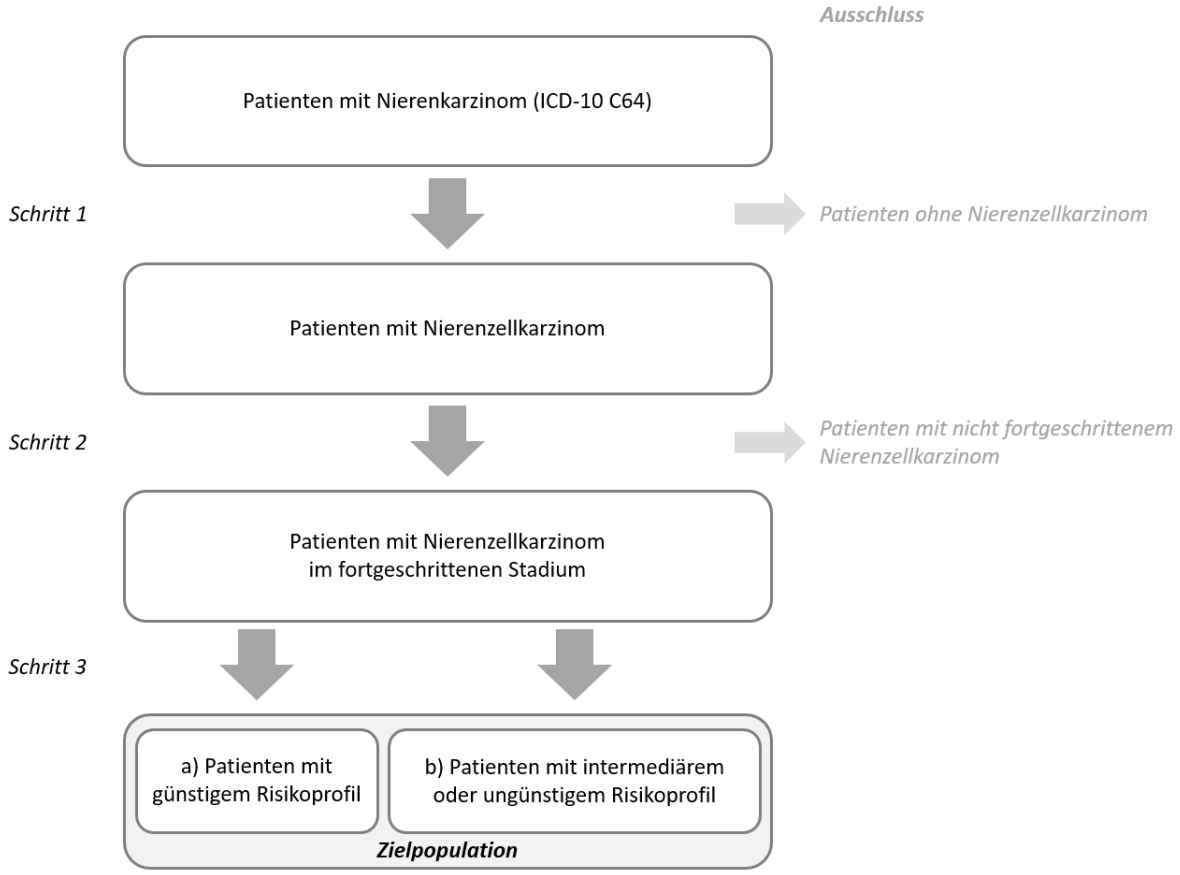

Abbildung 3-5: Algorithmus zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation und der Teilpopulationen
Quelle: Eigene Darstellung

Schritt 1: Anzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom

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

Im Folgenden wird von der Inzidenz der Nierenkarzinome für das Jahr 2020 ausgegangen. Das Vorgehen entspricht der in bisherigen Beschlüssen des G-BA in onkologischen Erstlinien-Indikationen angewandten Methodik [26, 59]. In diesem ersten Schritt zur Ableitung der Zielpopulation wird der Anteil der Nierenzellkarzinome an allen Nierenkarzinomen, der nach der aktuellen Angabe des RKI bei 96 % liegt [1], berücksichtigt.

In Abschnitt 3.2.3 wurde die Inzidenz für das zurückliegende Jahr 2020 mittels linearer Regression prognostiziert. Dieser selbst ermittelte Wert weicht jedoch etwas von der Prognose des RKI ab [1], was vermutlich durch die eingeschränkte Methodik im Vergleich zur Hochrechnung im RKI-Bericht begründet ist. Deshalb wird im Folgenden die vom RKI prognostizierte Inzidenz herangezogen.

Die für 2020 prognostizierte Anzahl der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom liegt bei 14.784 Patienten (siehe Tabelle 3-16). Da der Anteil der Erwachsenen über 99 % beträgt (siehe Abschnitt 3.2.3), wird für die folgenden Berechnungen die Gesamtpopulation herangezogen.

Tabelle 3-16: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt 1

Quelle	Patientenzahl
Schritt 1: Anzahl Patienten mit Nierenzellkarzinom	
prognostizierte Inzidenz des Nierenzellkarzinoms für 2020[a] [1]	14.784
RKI: Robert Koch-Institut [a] Eigene Berechnung durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die prognostizierte Inzidenzangabe für Nierenkarzinome (ICD-10 C64) für 2020 des RKI	

Schritt 2: Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

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

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

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

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

Entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung von Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet [58] wird einerseits eine deutschlandweite Auswertung von Daten klinischer Krebsregister auf Initiative der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) herangezogen, in der die Verteilung der erstmals in den Jahren 2002 bis

2011 diagnostizierten Patienten auf die Stadien nach UICC untersucht wurde. Von 4.807 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 61,1 % der Patienten im Stadium I, 6,6 % im Stadium II, 14,8 % im Stadium III, 13,5 % im Stadium IV und 3,9 % keinem Stadium zugeordnet [60].

Eine weitere Analyse für diese Verteilung wurde vom TRM für den Zeitraum 1998 bis 2019 durchgeführt und ergab ähnliche Werte. Demnach konnten 3,4 % keinem Stadium zugeordnet werden, von den 8.646 Patienten mit Angaben zum Stadium waren 59,3 % im Stadium I, 8,3 % im Stadium II, 18,6 % im Stadium III und 13,8 % im Stadium IV [33].

Zudem liegen erstmals auch aktuelle deutschlandweite Anagaben des RKI zur Verteilung der Patienten mit Nierenkarzinom auf die UICC-Tumorstadien bei Erstdiagnose für die Jahre 2015 – 2016 vor. Demnach hatten 15 % der Patientinnen und 18 % der Patienten bei Erstdiagnose ein Nierenkarzinom im Stadium IV. 51 % der Patientinnen bzw. 48 % der Patienten wiesen ein Nierenkarzinom im Stadium I, 8 % bzw. 6 % im Stadium II und 26 % bzw. 27 % im Stadium III auf [1]. Unter Berücksichtigung eines Anteils von 37 % Frauen (5.700/15.400) und 63 % Männern (9.700/15.400) unter den prognostizierten Neuerkrankungen für 2020 ergibt sich somit insgesamt ein Anteil der Patienten im Stadium IV von 16,9 %.

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

Aufgrund der Stadieneinteilung bei Erstdiagnose werden die Patienten in zwei zur Ableitung der Zielpopulation relevante Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe besteht aus Patienten im Stadium IV (14,1 – 16,9 %), deren Erkrankung bereits bei der Erstdiagnose fortgeschrittenen ist. Die zweite Gruppe besteht aus Patienten in den Stadien I bis III (zusammen 83,1 – 85,9 %).

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

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

Eine aktuelle Auswertung aus der Datenbank der *Collaborative Research on Renal Neoplasms Association* (CORONA) macht eine Angabe zum Auftreten von Rezidiven nach Operation: So wurde in einer Studie mit knapp 9.000 Patienten nach kurativ intendierter operativer Therapie

eines nicht-metastasierten Nierenzellkarzinoms bei 15,2 % innerhalb des Follow-Ups (Median: 53 Monate) ein als Rekurrenz beschriebenes Fortschreiten der Erkrankung beobachtet [61]. In der genannten Auswertung wird unter Rekurrenz sowohl ein systemisches als auch ein lokales Fortschreiten der Erkrankung verstanden, d. h. das Auftreten von Fernmetastasen oder nicht-regionären oder regionären Lymphknotenmetastasen. Dagegen wurde eine isolierte lokale Rückkehr des Tumors im Bereich der (ggf. teilweise) operativ entfernten Niere nicht als Rekurrenz gewertet, sondern als Versagen der rein operativen Therapie [61].

Aus dieser Definition ergibt sich, dass bei den betroffenen Patienten eine systemische Therapie erforderlich ist, und somit der Anteil von 15,2 % als Progressionsrate in ein fortgeschrittenes Stadium angesehen werden kann. Von den Patienten, die in den Stadien I bis III diagnostiziert werden, muss also bei 15,2 % damit gerechnet werden, dass sie im Verlauf ihrer Erkrankung ins fortgeschrittene Stadium progredieren. Dies entspricht einem Anteil von 12,6 – 13,1 % der Gesamtpatienten (= 83,1 % × 15,2 % bzw. 85,9 % × 15,2 %).

Schritt 2.3: Gesamtzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Der Anteil aller Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom liegt bei 26,7 – 30,0 % und ergibt sich durch Addition des Anteils der Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose und des Anteils der Patienten mit Progress in Stadium IV im Verlauf der Erkrankung.

Durch Anwendung des Anteils von 26,7 – 30,0 % auf die in Schritt 1 ermittelte Inzidenz ergibt sich eine Zahl von 3.952 – 4.429 Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Diese Patientenpopulation umfasst alle Patienten mit einer Erstlinientherapie. Die Berechnung ist in Tabelle 3-17 zusammengefasst.

Tabelle 3-17: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt 2

Quelle	Anteil	Patientenzahl
Schritt 1: Anzahl Patienten mit Nierenzellkarzinom		
prognostizierte Inzidenz für 2020[a] [1]	/	14.784
Schritt 2: Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom		
Schritt 2.1: Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose[b] [1, 60]	14,1 – 16,9 %	2.085 – 2.499
Schritt 2.2: Patienten im Stadium IV aufgrund von Progression[c] - *Patienten im Stadium I – III bei Erstdiagnose[b] [1, 60]* - *davon mit Progression in Stadium IV [61]*	12,6 – 13,1 % *83,1 – 85,9 %* *15,2 %*	1.867 – 1.930
Schritt 2.3: Gesamtzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom[d]	26,7 – 30,0 %	3.952 – 4.429

RKI: Robert Koch-Institut

[a] Eigene Berechnung durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die prognostizierte Inzidenzangabe für Nierenkarzinome (ICD-10 C64) für 2020 des RKI

[b] Eigene Berechnung, Quotient des jeweils publizierten Anteils und der Summe der Anteile der Stadien I – IV

[c] Eigene Berechnung, Multiplikation der Patienten im Stadium I – III bei Erstdiagnose und dem Anteil mit Progression (83,1 % × 15,2 % bzw. 85,9 % × 15,2 %)

[d] Eigene Berechnung, Summe der Schritte 2.1 und 2.2 (14,1 % + 12,6 % bzw. 16,9 % + 13,1 %)

Schritt 3: Anzahl der Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Risikoprofil

Zur Unterscheidung der Patienten mit günstigem und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil stehen verschiedene Prognosescores zur Verfügung, von denen der IMDC-Score gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Auswahl der Erstlinientherapie berücksichtigt werden soll (siehe Abschnitt 3.2.1). Auch der G-BA bezieht sich im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit verbundenen Aufteilung der Patientenpopulation auf den IMDC-Score [62]. Die verfügbaren Scores beruhen zum Teil auf unterschiedlichen Parametern und wurden für unterschiedliche Patientenkollektive entwickelt und validiert. Keiner der verfügbaren Scores wurde bislang für die hier betrachtete Zielpopulation – Patienten, die eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten – validiert.

Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung für Avelumab Quellen zur Verteilung der Risikogruppen gemäß IMDC-Score identifiziert und bewertet. Publikationen, die seitens des IQWiG aufgrund von methodischen Limitationen und Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgeschlossen wurden [58], werden in der vorliegenden Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation nicht berücksichtigt. Ebenso werden Quellen, die Angaben zur Verteilung der Risikoprognosegruppen basierend auf anderen Prognosescores als dem IMDC-Score beinhalten (z. B. MSKCC), nicht berücksichtigt.

Als maßgeblich Quelle zur Verteilung der Risikogruppen gemäß IMDC-Score in Deutschland hat das IQWiG aktuelle Angaben aus einer Analyse des deutschen RCC-Registers (*Tumour Registry of Advanced Renal Cell Carcinoma*) aus dem Jahr 2017 herangezogen [63]. Das RCC-Register umfasst Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom zu Beginn der Erstlinientherapie, die zwischen Dezember 2007 und Mai 2017 an einer der 122 aktiv teilnehmenden Zentren in Deutschland eingeschlossen wurden. Von den 1.085 eingeschlossenen Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom und Beginn einer Erstlinientherapie liegen für 235 Patienten Angaben zum IMDC-Risikoprofil vor. Davon weisen 19,1 % der Patienten eine günstige Prognose auf, 57,4 % ein intermediäres Risikoprofil und 23,5 % ein ungünstiges Risikoprofil [63]. Trotz des hohen Anteils an Patienten ohne Angabe zum Risikostatus empfiehlt auch das IQWiG die Berücksichtigung dieser Angaben, da die Erhebung im deutschen Versorgungskontext und bezogen auf die in Schritt 2 definierte Patientenpopulation stattfand [58].

Um die Aktualität dieser Angaben zu überprüfen wurde eine orientierende Recherche nach weiteren deutschen Quellen mit Angaben zur Verteilung von Patienten mit Nierenzellkarzinom auf die verschiedenen Risikoprofile nach IMDC-Score durchgeführt. Dabei wurde eine weitere relevante Quelle von Schwab et al. identifiziert, in der die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in Marburg berichtet werden [64]. In dieser Analyse wurden 124 Patienten berücksichtigt, deren Nierenzellkarzinom zwischen Januar 2006 und Dezember 2015 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg mit einer systemischen Therapie behandelt wurde. Den Ergebnissen zufolge weisen 13,7 % ein günstiges, 63,7 % ein intermediäres und 22,6 % ein ungünstiges Risikoprofil auf [64]. Die Ergebnisse dieser monozentrischen Analyse fügen sich gut in die Ergebnisse des RCC-Registers ein, sodass sie trotz der kleineren Stichprobe und der größeren Unsicherheit der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext durch das monozentrische Design als valide angesehen werden und in der Herleitung der Zielpopulation mitberücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung dieser beiden Quellen beträgt der Anteil der Erstlinienpatienten mit günstigem Risikoprofil 13,7 % – 19,1 %, dies entspricht 541 – 846 Patienten. 2.268 – 2.821 Patienten weisen ein intermediäres Risikoprofil auf, dies entspricht einem Anteil von 57,4 – 63,7 %. Die Gruppe mit ungünstigem Risikoprofil umfasst 893 – 1.041 Patienten, was wiederum einem Anteil von 22,6 – 23,5 % entspricht (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt 3

Quelle	Anteil	Patientenzahl
Schritt 1: Anzahl Patienten mit Nierenzellkarzinom		
prognostizierte Inzidenz für 2020[a] [1]	/	14.784
Schritt 2: Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom		
Schritt 2.1: Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose[b] [1, 60]	14,1 – 16,9 %	2.085 – 2.499
Schritt 2.2: Patienten im Stadium IV aufgrund von Progression[c]	12,6 – 13,1 %	1.867 – 1.930
- *Patienten im Stadium I – III bei Erstdiagnose[b] [1, 60]*	*83,1 – 85,9 %*	
- *davon mit Progression in Stadium IV [61]*	*15,2 %*	
Schritt 2.3: Gesamtzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom[d]	26,7 – 30,0 %	3.952 – 4.429
Schritt 3: Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Risikoprofil		
a) Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) [63, 64]	13,7 – 19,1 %	541 – 846
b) Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)[e] [63, 64]	80,0 – 87,2 %	3.162 – 3.862
- *Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1 – 2) [63, 64]*	*57,4 – 63,7 %*	*2.268 – 2.821*
- *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) [63, 64]*	*22,6 – 23,5 %*	*893 – 1.041*

IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database*; RKI: Robert Koch-Institut

[a] Eigene Berechnung durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die prognostizierte Inzidenzangabe für Nierenkarzinome (ICD-10 C64) für 2020 des RKI

[b] Eigene Berechnung, Quotient des jeweils publizierten Anteils und der Summe der Anteile der Stadien I – IV

[c] Eigene Berechnung, Multiplikation der Patienten im Stadium I – III bei Erstdiagnose und dem Anteil mit Progression (83,1 % × 15,2 % bzw. 85,9 % × 15,2 %)

[d] Eigene Berechnung, Summe der Schritte 2.1 und 2.2 (14,1 % + 12,6 % bzw. 16,9 % + 13,1 %)

[e] Eigene Berechnung, Summe des Anteils der Risikoprofile intermediär und ungünstig

Zusammenfassung: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Tabelle 3-19 fasst die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie die Größen der Teilanwendungsgebiete entsprechend der oben dargestellten Herleitung zusammen. Dabei ergibt sich die Größe der Gesamt-Zielpopulation durch Addition der Patientenzahlen in den beiden Teilanwendungsgebieten. Zudem werden die jeweiligen Anteile der GKV-Patienten ausgewiesen.

Der Anteil der GKV-Patienten wird aus der Anzahl der GKV-Versicherten und der aktuellen Bevölkerungszahl berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten wird der aktuellen Übersicht der Kennzahlen und Faustformeln zur GKV entnommen, die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zur Verfügung gestellt wird. Im Jahr 2019 waren hiernach 73.053.000 Personen in der GKV versichert [65]. Die Größe der Bevölkerung Deutschlands wird den

Angaben des Statistischen Bundesamts (Destatis) entnommen, die auf der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 basieren. Danach lebten 83.166.711 Personen am 31.12.2019 in Deutschland [66]. Aus diesen beiden Angaben ergibt sich, dass 87,8 % der Bevölkerung in der GKV versichert sind. Dieser Anteil wurde im Folgenden auf die Zahlen der Patienten in der Zielpopulation und den Teilpopulationen angewendet, um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen.

Tabelle 3-19: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Zusammenfassung

Quelle	**Anteil**	**Patientenzahl**
Schritt 1: Anzahl Patienten mit Nierenzellkarzinom		
prognostizierte Inzidenz für 2020[a] [1]	/	14.784
Schritt 2: Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom		
Schritt 2.1: Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose[b] [1, 60]	14,1 – 16,9 %	2.085 – 2.499
Schritt 2.2: Patienten im Stadium IV aufgrund von Progression[c] - *Patienten im Stadium I – III bei Erstdiagnose[b] [1, 60]* - *davon mit Progression in Stadium IV [61]*	12,6 – 13,1 % *83,1 – 85,9 %* *15,2 %*	1.867 – 1.930
Schritt 2.3: Gesamtzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom[d]	26,7 – 30,0 %	3.952 – 4.429
Schritt 3: Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Risikoprofil		
a) Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) [63, 64]	13,7 – 19,1 %	541 – 846
b) Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)[e] [63, 64] - *Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1 – 2) [63, 64]* - *Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) [63, 64]*	80,0 – 87,2 % *57,4 – 63,7 %* *22,6 – 23,5 %*	3.162 – 3.862 *2.268 – 2.821* *893 – 1.041*
Zusammenfassung: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation		
a) Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) Gesamtzahl in Deutschland **GKV-Patienten[f]**		 541 – 846 **476 – 743**
b) Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1) Gesamtzahl in Deutschland **GKV-Patienten[f]**		 3.162 – 3.862 **2.777 – 3.392**
Zielpopulation gesamt[g] Gesamtzahl in Deutschland **GKV-Patienten[f]**		 3.952 – 4.429 **3.471 – 3.890**

Quelle	Anteil	Patientenzahl
IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database*; RKI: Robert-Koch-Institut [a] Eigene Berechnung durch Anwendung des Faktors 0,96 auf die prognostizierte Inzidenzangabe für Nierenkarzinome (ICD-10 C64) für 2020 des RKI [b] Eigene Berechnung, Quotient des jeweils publizierten Anteils und der Summe der Anteile der Stadien I – IV [c] Eigene Berechnung, Multiplikation der Patienten im Stadium I – III bei Erstdiagnose und dem Anteil mit Progression (83,1 % × 15,2 % bzw. 85,9 % × 15,2 %) [d] Eigene Berechnung, Summe der Schritte 2.1 und 2.2 (14,1 % + 12,6 % bzw. 16,9 % + 13,1 %) [e] Eigene Berechnung, Summe des Anteils der Risikoprofile günstig und intermediär [f] Eigene Berechnung, Anwendung des Faktors 0,878 auf die jeweilige Gesamtzahl in Deutschland [g] Eigene Berechnung basierend auf Schritt 2.3		

Die Gesamt-Zielpopulation für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst 3.952 – 4.429 Patienten, dies entspricht 3.471 – 3.890 GKV-Versicherten. Davon weisen 476 – 743 GKV-Patienten ein günstiges und 2.777– 3.392 GKV-Patienten ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil auf.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: 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 + Cabozantinib	Nicht vorbehandelte Patienten (gesamte Zielpopulation)	Zusatznutzen gegenüber Sunitinib[a]: erheblich Zusatznutzen gegenüber den Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen[b]: nicht quantifizierbar	3.471 – 3.890

IMDC: *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database*

a: Sunitinib stellte im vorliegenden Anwendungsgebiet bis vor kurzem den Therapiestandard dar und war zweckmäßige Vergleichstherapie in den Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab. BMS erachtet daher auch die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie CA209-9ER für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib i. S. e. einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens.

b: Die Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) stellen die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß aktueller Festlegung durch den G-BA dar.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib wurde in Modul 4 M bestimmt. Demnach liegt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib, dem bis vor kurzem geltenden Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet, und ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber den Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen gemäß aktueller Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die gesamte Zielpopulation, d. h. Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und günstigem (Teilanwendungsgebiet a) bzw. intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (Teilanwendungsgebiet b), vor.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

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

Zur Identifikation von Leitlinien-Empfehlungen zur medikamentösen Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wurde im Juni 2020 eine Leitlinienrecherche durchgeführt, diese wurde im März 2021 aktualisiert. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (www.awmf.org), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (http://www.leitlinien.de), *National Guideline Clearinghouse* (www.guideline.gov), *Guidelines International Network* (www.g-i-n.net/), *National Institute for Health and Care*

Excellence (www.nice.org.uk), *World Health Organization* (www.who.int). Für folgende Suchbegriffe wurden Treffer gefunden: „*Adenokarzinom der Niere*“, „*Nierenzellkarzinom*“, „*clear cell carcinoma of kidney*“, „*kidney cancer*“, „*rcc*“, „*renal adenocarcinoma*“, „*renal cell carcinoma*“. In MEDLINE über PubMed wurde zusätzlich mit den Begriffen „*guideline*“ und „*recommendation*“ nach weiteren Leitlinien gesucht. Außerdem erfolgte eine Handsuche auf den Internetseiten der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (www.dgho.de).

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

Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Nierenkarzinoms in Deutschland wurde eine Recherche auf den Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Insbesondere wurden Informationen aus dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/16“ vom RKI und der GEKID entnommen. Die Internetrecherche umfasste ebenfalls Recherchen in den epidemiologischen und statistischen Datenbanken des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut (www.krebsdaten.de). Die Darstellung von Inzidenz und Prävalenz beruht auf Datenbankabfragen beim ZfKD, die am 18.03.2021 erfolgt sind.

Für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz des Nierenzellkarzinoms in den Jahren 2020 bis 2025 wurden Daten aus den Jahren 2013 bis 2017 für eine lineare Regression zur Abbildung des jeweiligen zukünftigen Trends herangezogen. Diese eigenen Berechnungen wurden mit dem Programm Microsoft® Excel durchgeführt.

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden im August 2020 Recherchen auf den Internetseiten der folgenden Institutionen durchgeführt: Bundesministerium für Gesundheit (www.bmg.bund.de), Statistisches Bundesamt (www.destatis.de), Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (www.tumorzentren.de) sowie auf den Seiten der Krebsregister der Länder. In diesen regionalen Registern finden sich vereinzelt auch potentiell relevante Daten, diese werden gelegentlich zur Information angegeben, jedoch nicht zur Berechnung verwendet, da ihre Verlässlichkeit als geringer eingeschätzt wird im Vergleich zu Daten aus deutschlandweiten Registern.

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

Zu gezielten Fragestellungen wurden jeweils angepasste orientierende Literaturrecherchen in der Datenbank MEDLINE über PubMed (www.pubmed.gov) durchgeführt sowie Referenzen aus bereits vorliegenden Publikationen berücksichtigt. Die Suchen erfolgten im August und September 2020, wobei neben den bereits benannten Suchbegriffen die Folgenden verwendet wurden, um spezifische Daten zur Zielpopulation zu erhalten: „*epidemiology*“, „*Germany*“, „*metastasis*”, „*progression*”, „*recurrence*”, „*prognosis*“, „*risk stratification*“.

Im März 2021 wurde die Aktualität der Daten durch eine erneute Recherche in den genannten Quellen überprüft.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016. [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
2. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C (2013): The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. Nature; 501(7467):338-45.
3. Itsumi M, Tatsugami K (2010): Immunotherapy for renal cell carcinoma. Clin Dev Immunol; 2010:284581-.
4. Jantzer P, Schendel DJ (1998): Human Renal Cell Carcinoma Antigen-specific CTLs: Antigen-driven Selection and Long-Term Persistence in Vivo. Cancer Research; 58(14):3078-86.
5. Sharma P, Allison JP (2015): Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. Cell; 161(2):205-14.
6. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM (2012): Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. J Urol; 188(2):391-7.
7. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. (2010): Histological Subtype is an Independent Predictor of Outcome for Patients With Renal Cell Carcinoma. Journal of Urology; 183(4):1309-16.
8. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. (2005): Prognostic Value of Histologic Subtypes in Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Experience. Journal of Clinical Oncology; 23(12):2763-71.
9. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. (2008): A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. BJU International; 103(11):1496-500.

10. Leitlinienprogramm Onkologie (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0 - August 2020, AWMF-Registernummer: 043/017-OL. [Zugriff: 14.09.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
11. Cairns P (2011): Renal cell carcinoma. Cancer Biomark; 9(1-6):461-73.
12. Yap NY, Rajandram R, Ng KL, Pailoor J, Fadzli A, Gobe GC (2015): Genetic and Chromosomal Aberrations and Their Clinical Significance in Renal Neoplasms. BioMed research international; 2015:476508-.
13. Sircar K, Rao P, Jonasch E, Monzon FA, Tamboli P (2013): Contemporary approach to diagnosis and classification of renal cell carcinoma with mixed histologic features. Chin J Cancer; 32(6):303-11.
14. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM (2003): Hereditary Renal Cancers. Radiology; 226(1):33-46.
15. Cohen HT, McGovern FJ (2005): Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine; 353(23):2477-90.
16. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. (2020): EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/.
17. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. (2019): Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 30(5):706-20.
18. Karami S, Daugherty SE, Purdue MP (2015): A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. International Journal of Cancer; 137(1):238-42.
19. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. (2009): Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 27(22):3584-90.
20. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM (2008): Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance. American Journal of Roentgenology; 191(4):1220-32.
21. Union for International Cancer Control (UICC) (2017): Kidney (ICD-O-3 C64). In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C: TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. John Wiley & Sons, Incorporated; 272.
22. Müller L, Münch A, Goebell PJ, Hübner L, Koska M, Marschner N (2011): Histologie, Metastasen und palliative Operation bei mRCC Patienten: Daten eines Klinischen Registers - RCC Register. [Zugriff: 07.07.2020]. URL: https://iomedico.com/wp-content/uploads/2019/03/iOMEDICO_TNK_DGHO_2011_Histologie_Metastasen_Operation.pdf.
23. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. (2013): The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. The American journal of surgical pathology; 37(10):1490-504.

24. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. (2013): The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. The American journal of surgical pathology; 37(10):1469-89.
25. Motzer RJ, Jonasch E, Michaelson MD, Nandagopal L, Gore JL, George S, et al. (2019): NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 2.2020. 17(11):1278-85.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie). Vom 6. Dezember 2018. [Zugriff: 09.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3598/2018-12-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-367_BAnz.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung). Vom 15. August 2019. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung). Vom 15. August 2019. [Zugriff: 09.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3925/2019-08-15_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-440_BAnz.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). Vom 14. Mai 2020. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4288/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). Vom 14. Mai 2020. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502.pdf.
31. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0092. Stand: 25.02.2021 [Zugriff: 27.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

32. Schmidt AF, Hoschke B (2020): 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom. [Zugriff: 07.07.2020]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/8._boqk_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMjAvUVFLX0RLSy0yMDIwX1NjaG1pZHRfTmllcmUucGRm.
33. Tumorregister München (2020): ICD-10 C64: Nierenkarzinom Survival. [Zugriff: 07.07.2020]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf.
34. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. (2009): Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol; 27(34):5794-9.
35. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. (2013): External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. The Lancet Oncology; 14(2):141-8.
36. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ, et al. (2015): The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol; 16(3):293-300.
37. Jayson M, Sanders H (1998): Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology; 51(2):203-5.
38. Miller K, Bergmann L, Doehn C, Gschwend JE, Kuczyk MA (2015): Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Aktuelle Urol; 46:151-7.
39. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B (2002): Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. BJU international; 90(4):358-63.
40. Quinn DI, Lara PN (2015): Renal-Cell Cancer — Targeting an Immune Checkpoint or Multiple Kinases. New England Journal of Medicine; 373(19):1872-4.
41. Atkins MB, Tannir NM (2018): Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. Cancer treatment reviews; 70:127-37.
42. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. (2007): Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine; 356(22):2271-81.
43. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK (2014): Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib. New England Journal of Medicine; 370(18):1769-70.
44. Zurita AJ, Ross JA, Devine CE, Chandramohan A, Wang X, Lim ZD, et al. (2018): A Randomized Phase II Trial of Pazopanib vs. Temsirolimus in Patients with Advanced Clear Cell Carcinoma with Intermediate or Poor IMDC-Risk: The TEMPA Trial. .
45. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2019): Nivolumab (OPDIVO®) Modul 4J Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil in Kombination mit Ipilimumab. [Zugriff: 12.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2937/2019-02-04_Modul4J_Nivolumab.pdf.

46. MSD SHARP & DOHME GMBH (2019): Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 4 C Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Axitinib. [Zugriff: 12.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3425/2019-11-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf.
47. Merck Serono GmbH, Pfizer Pharma GmbH (2019): Avelumab (Bavencio®) Modul 4A Zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. [Zugriff: 12.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3419/2019-11-20_Modul4A_Avelumab.pdf.
48. Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, Haaland B, Esther J, Ye XY, et al. (2019): First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. European Urology Oncology; 2(6):708-15.
49. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. (2020): Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open; 5(6)
50. European Society for Medical Oncology (ESMO) (2020): eUpdate - Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations Published: 30.11.2020. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-3.
51. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2021): Kidney Cancer Version 4.2021 - April 19, 2021. [Zugriff: 27.04.2021]. URL: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440.
52. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2021): Datenbankabfrage: Inzidenz Nierenkarzinom, Fallzahlen in Deutschland nach Alter und Geschlecht. [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
53. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2021): Datenbankabfrage: Inzidenz Nierenkarzinom, Fallzahlen in Deutschland nach Geschlecht und Jahr. [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
54. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2021): Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz Nierenkarzinom, Fallzahlen in Deutschland nach Alter und Geschlecht. [Zugriff: 19.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
55. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2021): Datenbankabfrage: 1- und 5-Jahres-Prävalenz Nierenkarzinom, Fallzahlen in Deutschland nach Geschlecht und Jahr. [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
56. Chow W-H, Devesa SS (2008): Contemporary epidemiology of renal cell cancer. Cancer J; 14(5):288-301.
57. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2021): Excel-Modell zur Herleitung Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte - Nr. 902 Avelumab (Nierenzellkarzinom) - 2. Addendum zum Auftrag A19-95. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3503/2020-05-14_Addendum2-IQWiG_Avelumab_D-504.pdf.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axitinib (Ablauf der Befristung). Vom 21. September 2017. [Zugriff: 04.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3058/2017-09-21_AM-RL-XII_Axitinib_D-278_BAnz.pdf.
60. Günther B, Wegener G (2014): Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/5._boqk_2014/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMTQvREtLLVdlZ2VuZXItR3VlbnRoZXJBRFQtTmllcmUtMjAxNC5wZGY%3D.
61. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G, et al. (2016): Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology; 42(5):744-50.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-204.
63. Goebell PJ, Staehler M, Müller L, Nusch A, Scheffler M, Sauer A, et al. (2018): Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. Clinical genitourinary cancer; 16(6):e1101-e15.
64. Schwab M, Hofmann R, Heers H, Hegele A (2018): mRCC Outcome in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma - A German Single-center Real-world Experience. In vivo (Athens, Greece); 32(6):1617-22.
65. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2020): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2020. [Zugriff: 19.08.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
66. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2020): Bevölkerungsstand. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 19. Juni 2020. [Zugriff: 19.08.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient 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 3-21 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 3-21: 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 bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab + Cabozantinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Zyklisch: Eine Dosis Nivolumab alle 2 Wochen oder eine Dosis alle 4 Wochen	26,1 oder 13	1
		Kontinuierlich: eine Dosis Cabozantinib einmal täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab + Axitinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom[1)]	Zyklisch: Eine Dosis Pembrolizumab alle 3 Wochen	17,4	1
		Kontinuierlich: Eine Dosis Axitinib zweimal täglich	365	1
Avelumab + Axitinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil	Zyklisch: Eine Dosis Avelumab alle 2 Wochen	26,1	1
		Kontinuierlich: Ein Dosis Axitinib zweimal täglich	365	1
Nivolumab + Ipilimumab	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	Zyklisch: Eine Dosis Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab alle 3 Wochen über einen Zeitraum von 12 Wochen, gefolgt von 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen	Abhängig vom Therapieschema 13,3 oder 24,1 Behandlungen, davon 4 in Kombination mit Ipilimumab	1
		Zyklisch: Eine Dosis Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab alle drei Wochen über einen Zeitraum von 12 Wochen	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.

[1)] Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist zur Behandlung von Patienten beider Patientengruppen und damit aller Risikoprofile indiziert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-21 stellt die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Avelumab in Kombination mit Axitinib und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dar.

Zu bewertendes Arzneimittel

Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Cabozantinib (CABOMETYX®)

Nivolumab ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert [1]. Basierend auf den Abgaben der Fachinformation wird Nivolumab je nach Therapieschema entweder alle zwei Wochen oder alle vier Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit entweder 26,1 Zyklen bzw. 26,1 Behandlungstage oder 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungstage. Cabozantinib wird einmal täglich oral verabreicht. Auf ein Jahr bezogen ergeben sich somit 365 Behandlungstage [2].

Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib soll solange fortgesetzt werden, wie der Patient einen Nutzen hat oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Jedoch soll die Behandlung mit Nivolumab insgesamt nicht länger als zwei Jahre andauern[1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Axitinib (INLYTA®)

Pembrolizumab ist in Kombination mit Axitinib indiziert zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinoms. Pembrolizumab wird im Rahmen einer Kombinationstherapie alle drei Wochen als intravenöse Gabe verabreicht. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 17,4 Zyklen bzw. 17,4 Behandlungstage. Axitinib wird zweimal täglich oral verabreicht. Pro Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage. Die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib soll solange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis zum Auftreten einer unzumutbaren Toxizität [3, 4].

Avelumab (BAVENCIO®) in Kombination mit Axitinib (INLYTA®)

Avelumab in Kombination mit Axitinib wird angewendet als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Avelumab wird alle zwei Wochen intravenös verabreicht. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 26,1 Zyklen bzw. 26,1 Behandlungstage. Axitinib wird zweimal täglich oral verabreicht. Pro Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage. Die Behandlung von Avelumab in Kombination mit Axitinib erfolgt bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird [4, 5].

Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®)

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist indiziert für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil. In einer Initialphase erfolgt die Gabe als intravenöse Infusion alle drei Wochen für eine Dauer von vier Zyklen. Dabei wird Nivolumab zuerst infundiert, gefolgt von Ipilimumab. Anschließend folgt in einer zweiten Phase Nivolumab als Monotherapie. Dabei wird Nivolumab entweder alle zwei Wochen verabreicht, beginnend drei Wochen nach der letzten Dosis der Initialphase oder die Gabe erfolgt alle vier Wochen, beginnend sechs Wochen nach der letzten Dosis der Initialphase [1, 6].

Somit ergeben sich für ein Jahr in Abhängigkeit vom Therapieschema 24,1 Zyklen (= vier Zyklen à drei Wochen als Kombinationstherapie und 20,1 Zyklen à zwei Wochen als Monotherapie) bzw. 24,1 Behandlungstage (24,1 Zyklen × 1 Behandlung) oder 13,3 Zyklen (= vier Zyklen à drei Wochen als Kombinationstherapie und 9,3 Zyklen à vier Wochen als Monotherapie) bzw. 13,3 Behandlungstage (13,3 Zyklen × 1 Behandlung).

Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis der Patient die Behandlung nicht mehr verträgt [1, 6]. Im zweiten Jahr ergeben sich bei der Erhaltungstherapie mit Nivolumab je nach Therapieschema 26,1 Zyklen bzw. 26,1 Behandlungstage oder 13 Zyklen bzw. 13 Behandlungstage. Eine Behandlung mit Ipilimumab findet im zweiten Jahr nicht statt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-21). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab + Cabozantinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Zyklisch: Eine Dosis Nivolumab alle 2 Wochen oder eine Dosis alle 4 Wochen	26,1 oder 13
		Kontinuierlich: Eine Dosis Cabozantinib einmal täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab + Axitinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom[1)]	Zyklisch: Eine Dosis Pembrolizumab alle 3 Wochen	17,4
		Kontinuierlich: Eine Dosis Axitinib zweimal täglich	365
Avelumab + Axitinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil	Zyklisch: Eine Dosis Avelumab alle 2 Wochen	26,1
		Kontinuierlich: Ein Dosis Axitinib zweimal täglich	365
Nivolumab + Ipilimumab	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	Zyklisch: Eine Dosis Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab alle 3 Wochen über einen Zeitraum von 12 Wochen, gefolgt von 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen	13,3 oder 24,1, davon jeweils 4 in Kombination mit Ipilimumab
		Zyklisch: Eine Dosis Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab alle 3 Wochen über einen Zeitraum von 12 Wochen	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.

[1)] Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist zur Behandlung von Patienten beider Patientengruppen und damit aller Risikoprofile indiziert.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab + Cabozantinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	26,1 (Nivolumab)	240 mg (2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 1 Durchstechflasche à 40 mg)	6.264 mg (52,2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 26,1 Durchstechflaschen à 40 mg)
		13 (Nivolumab)	480 mg (4 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 2 Durchstechflaschen à 40 mg)	6.240 mg (52 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 26 Durchstechflaschen à 40 mg)
		365 (Cabozantinib)	40 mg (1 Filmtablette à 40 mg)	14.600 mg (365 Filmtabletten à 40 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab + Axitinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom[1)]	17,4 (Pembrolizumab)	200 mg (2 Durchstechflaschen à 100 mg)	3.480 mg (34,8 Durchstechflaschen à 100 mg)
		365 (Axitinib)	5 mg (1 Filmtabletten à 5 mg zweimal täglich)	3.650 mg (730 Filmtabletten à 5 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Avelumab + Axitinib	Nicht-vorbe-handelte Patienten mit fortgeschrit-tenem Nieren-zellkarzinom mit ungünsti-gem Risiko-profil	26,1 (Avelumab)	800 mg (4 Durchstechflaschen à 200 mg)	20.880 mg (104,4 Durchstechflaschen à 200 mg)
		365 (Axitinib)	5 mg (1 Filmtabletten à 5 mg zweimal täglich)	3.650 mg (730 Filmtabletten à 5 mg)
Nivolumab + Ipilimumab	Nicht-vorbe-handelte Patienten mit fortgeschrit-tenem Nieren-zellkarzinom mit interme-diärem oder ungünstigem Risikoprofil	13,3 (Nivolumab)	240 mg (2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 1 Durch-stechflasche à 40 mg) während der Initial-therapie gefolgt von 480 mg (4 Durchstech-flaschen à 100 mg sowie 2 Durchstechflaschen à 40 mg)	5.424 mg (45,2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 22,6 Durchstechflaschen à 40 mg)
		24,1 (Nivolumab)	240 mg (2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 1 Durch-stechflasche à 40 mg) während der Initial-therapie gefolgt von 240 mg (2 Durchstech-flaschen à 100 mg sowie 1 Durchstechflaschen à 40 mg)	5.784 mg (48,2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 24,1 Durchstechflaschen à 40 mg)
		4 (Ipilimumab)	100 mg (2 Durchstechflaschen à 50 mg)	400 mg (8 Durchstechflaschen à 50 mg)
[1)] Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist zur Behandlung von Patienten beider Patientengruppen und damit aller Risikoprofile indiziert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in den Fachinformationen [1-6] der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-22).

Für Wirkstoffe, deren Dosierung auf Grundlage des Körpergewichts oder der Körperoberfläche ermittelt werden, erfolgt die Berechnung der Dosis anhand der Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes von 2017 [7]. Demnach beträgt für einen Erwachsenen das durchschnittliche Körpergewicht 77 kg und die durchschnittliche Körpergröße 172 cm.

Zu bewertendes Arzneimittel

Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Cabozantinib (CABOMETYX®)

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Nivolumab entweder 240 mg alle zwei Wochen oder 480 mg alle vier Wochen [1]. Dies entspricht bei einer Gabe alle zwei Wochen einem Verbrauch von zwei Durchstechflaschen à 100 mg sowie einer Durchstechflasche à 40 mg pro Behandlungstag und bei einer Gabe alle vier Wochen vier Durchstechflaschen à 100 mg sowie zwei Durchstechflaschen à 40 mg pro Behandlungstag.

Pro Jahr ergibt dies bei einer Gabe alle zwei Wochen einen Verbrauch von 6.264 mg. Dies entspricht 52,2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 26,1 Durchstechflaschen à 40 mg. Bei einer Gabe alle vier Wochen liegt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei 6.240 mg. Dies entspricht 52 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 26 Durchstechflaschen à 40 mg.

Die empfohlene Dosis Cabozantinib beträgt lauf Fachinformation einmal täglich 40 mg, was einer Filmtablette entspricht [2]. Bezogen auf ein Jahr ergibt dies einen Verbrauch von 14.600 mg. Dies entspricht 365 Filmtabletten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Axitinib (INLYTA®)

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Pembrolizumab als Teil einer Kombinationstherapie 200 mg alle drei Wochen [8]. Dies entspricht zwei Durchstechflaschen à 200 mg. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 3.480 mg. Dies entspricht 34,8 Durchstechflaschen à 200 mg.

Die empfohlene Dosis Axitinib beträgt laut Fachinformation zweimal täglich 5 mg [4]. Dies entspricht zwei Filmtabletten pro Tag. Der durchschnittliche Jahresverbrauch liegt somit bei 3.650 mg. Dies entspricht 730 Filmtabletten.

Avelumab (BAVENCIO®) in Kombination mit Axitinib (INLYTA®)

Basierend auf der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Avelumab in Kombination mit Axitinib 800 mg alle zwei Wochen [5]. Dies entspricht vier Durchstechflaschen à 200 mg. Bezogen auf ein Jahr beträgt der Verbrauch 20.880 mg. Dies entspricht 104,4 Durchstechflaschen à 200 mg.

Die empfohlene Dosis Axitinib beträgt laut Fachinformation zweimal täglich 5 mg [4]. Dies entspricht zwei Filmtabletten pro Tag. Der durchschnittliche Jahresverbrauch liegt somit bei 3.650 mg. Dies entspricht 730 Filmtabletten.

Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®)

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht einmal alle drei Wochen in Kombination mit einer empfohlenen Dosis Ipilimumab von 1 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von zwölf Wochen bzw. insgesamt vier Dosen [1]. Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen ergibt sich eine Gesamtdosis von 231 mg Nivolumab sowie 77 mg Ipilimumab bzw. unter Berücksichtigung des Verwurfs von 240 mg Nivolumab sowie 100 mg Ipilimumab. Dies entspricht zwei Durchstechflaschen à 100 mg sowie einer Durchstechflasche à 40 mg Nivolumab und zwei Durchstechflaschen à 50 mg Ipilimumab.

Im Anschluss an die Kombinationstherapie erfolgt eine Monotherapie mit Nivolumab. Die laut Fachinformation empfohlene Dosis Nivolumab beträgt je nach Therapieschema 240 mg alle zwei Wochen oder 480 mg alle vier Wochen [1].

Bei einer anschließenden Monotherapie mit der 480 mg Dosierung ergeben sich 13,3 Behandlungen (vier Behandlungen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 9,3 Behandlungen mit Nivolumab als Monotherapie). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von insgesamt 5.388 mg Nivolumab pro Patient pro Jahr. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entspricht dies 5.424 mg. Es werden 45,2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 22,6 Durchstechflaschen à 40 mg Nivolumab benötigt.

Bei dem Therapieschema mit einer Dosierung von 240 mg ergeben sich insgesamt 24,1 Behandlungen (vier Behandlungen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 20,1 Behandlungen mit Nivolumab als Monotherapie). Dies entspricht einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 5.748 mg Nivolumab pro Patient pro Jahr. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entspricht dies 5.784 mg. Es werden 48,2 Durchstechflaschen à 100 mg sowie 24,1 Durchstechflaschen à 40 mg Nivolumab benötigt.

Bei vier Behandlungen mit Ipilimumab ergibt sich im Rahmen der Kombinationstherapie ein durchschnittlicher Verbrauch von 308 mg Ipilimumab, was – unter Berücksichtigung des Verwurfs – 400 mg bzw. acht Durchstechflaschen à 50 mg pro Patient im ersten Jahr entspricht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-24: 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 bewertendes Arzneimittel		
Nivolumab + Cabozantinib	PZN: 11024601 OPDIVO®, [4 ml = 40 mg] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche AVP: 544,32 €	513,02 € [1,77 € [1]; 29,53 € [2]]
	PZN: 11024618 OPDIVO®, [10 ml = 100 mg] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche AVP: 1.344,24 €	1.268,66 € [1,77 € [1]; 73,81 € [2]]
	PZN: 12358020 CABOMETYX® 40 mg Filmtabletten, N1-Packung mit 30 Filmtabletten AVP: 5.709,38 €	5.384,82 € [1,77 € [1]; 322,79 € [2]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Pembrolizumab + Axitinib	PZN: 10749897 KEYTRUDA®, [4 ml = 100 mg] 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche AVP: 3.037,06 €	2.865,12 € [1,77 € [1]; 170,17 € [2]]
	PZN: 9890024 INLYTA® 5 mg Filmtabletten, N2-Packung mit 56 Filmtabletten AVP: 3.597,14 €	3.595,37 € [1,77 € [1]; 0,00 € [2]]

Avelumab + Axitinib	PZN: 13228058 BAVENCIO®, [10 ml = 200 mg] 20 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche AVP: 834,55 €	787,19 € [1,77 € [1]; 45,59 € [2]]
	PZN: 9890024 INLYTA® 5 mg Filmtabletten, N2-Packung mit 56 Filmtabletten AVP: 3.597,14 €	3.595,37 € [1,77 € [1]; 0,00 € [2]]
Nivolumab + Ipilimumab	PZN: 11024601 OPDIVO®, [4 ml = 40 mg] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche AVP: 544,32 €	513,02 € [1,77 € [1]; 29,53 € [2]]
	PZN: 11024618 OPDIVO®, [10 ml = 100 mg] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche AVP: 1.344,24 €	1.268,66 € [1,77 € [1]; 73,81 € [2]]
	PZN: 8869134 YERVOY®, [10 ml = 50 mg] 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche AVP: 3.849,07 €	3.630,76 € [1,77 € [1]; 216,54 € [2]]
[1] Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V [2] Rabatt nach § 130a SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Die Angaben in Tabelle 3-24 stellen die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen AVP abgezogen:

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

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.04.2021 aus der Lauer-Taxe.[2]

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Cabozantinib (CABOMETYX®)

Der Apothekenabgabepreis für Nivolumab (OPDIVO®) beträgt 544,32 € für die 40 mg Lösung und 1.344,24 € für die 100 mg Lösung in jeweils einer Durchstechflasche.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (29,53 €, bzw. 73,81 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 513,02 € (= 544,32 € - 29,53 € - 1,77 €) für die Infusionslösung à 40 mg,
- 1.268,66 € (= 1.344,24 € - 73,81 € - 1,77 €) für die Infusionslösung à 100 mg.

Der Apothekenabgabepreis für Cabozantinib (CABOMETYX®) beträgt 5.709,38 € für die N1-Packung mit 30 Filmtabletten.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (322,79 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 5.384,82 € (= 5.709,38 € - 322,79 € - 1,77 €)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Axitinib (INLYTA®)

Der Apothekenabgabepreis für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) beträgt 3.037,06 € für die 100 mg Lösung in einer Durchstechflasche.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (170,17 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 2.865,12 € (= 3.037,06 € - 170,17 € - 1,77 €)

Der Apothekenabgabepreis für Axitinib (INLYTA®) beträgt 3.597,14 € für die N2-Packung mit 56 Filmtabletten.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 3.595,37 € (= 3.597,14 € - 1,77 €)

Avelumab (BAVENCIO®) in Kombination mit Axitinib (INLYTA®)

Der Apothekenabgabepreis für Avelumab (BAVENCIO®) beträgt 834,55 € für die 200 mg Lösung in einer Durchstechflasche.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (45,59 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 787,19 € (= 834,55 € - 45,59 € - 1,77 €)

Der Apothekenabgabepreis für Axitinib (INLYTA®) beträgt 3.597,14 € für die N2-Packung mit 56 Filmtabletten.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 3.595,37 € (= 3.597,14 € - 1,77 €)

Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®)

Der Apothekenabgabepreis für Nivolumab (OPDIVO®) beträgt 544,32 € für die 40 mg Lösung und 1.344,24 € für die 100 mg Lösung in jeweils einer Durchstechflasche.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (29,53 €, bzw. 73,81 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 513,02 € (= 544,32 € - 29,53 € - 1,77 €) für die Infusionslösung à 40 mg,
- 1.268,66 € (= 1.344,24 € - 73,81 € - 1,77 €) für die Infusionslösung à 100 mg.

Der Apothekenabgabepreis für Ipilimumab (YERVOY®) beträgt 3.849,07 € für die 50 mg Lösung in einer Durchstechflasche.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (216,54 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich folgende Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

- 3.630,76 € (= 3.849,07 € - 216,54 € - 1,77 €).

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

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Da die dargestellten Therapieoptionen als Dauertherapien angesehen werden (siehe Abschnitt 3.3.1), ergibt sich die Anzahl der benötigten Packungen aus der Division des Jahresverbrauchs laut Tabelle 3-23 durch die Anzahl an Einheiten (Durchstechflaschen oder Tabletten) in der jeweiligen Packung. Dabe ist – sofern vorhanden – der Verwurf bei jeder Gabe zu berücksichtigen. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresverbrauch in Packungen.

Tabelle 3-3-25: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Produkt**	**Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro [1)]**	**Jahresverbrauch pro Patient [2)]**	**AM-Kosten pro Patient pro Jahr [3)]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab (240 mg) + Cabozantinib	Nivolumab 40 mg, 1 Durchstechflasche	513,02 €	26,1 Durchstechflaschen (26,1 Packungen)	13.389,82 €
	Nivolumab 100 mg, 1 Durchstechflasche	1.268,66 €	52,2 Durchstechflaschen (52,2 Packungen)	66.224,05 €
	Cabozantinib 40 mg 30 Filmtabletten	5.384,82 €	365 Filmtabletten (12,17 Packungen)	65.515,31 €
	Summe Nivolumab (240 mg) + Cabozantinib:			**145.129,18 €**
Nivolumab (480 mg) + Cabozantinib	Nivolumab 40 mg, 1 Durchstechflasche	513,02 €	26 Durchstechflaschen (26 Packungen)	13.338,52 €
	Nivolumab 100 mg, 1 Durchstechflasche	1.268,66 €	52 Durchstechflaschen (52 Packungen)	65.970,32 €
	Cabozantinib 40 mg 30 Filmtabletten	5.384,82 €	365 Filmtabletten (12,17 Packungen)	65.515,31 €
	Summe Nivolumab (480 mg) + Cabozantinib:			**144.824,15 €**
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab + Axitinib	Pembrolizumab 100 mg 1 Durchstechflasche	2.865,12 €	34,8 Durchstechflaschen (34,8 Packungen)	99.706,18 €
	Axitinib 5 mg 30 Filmtabletten	3.595,37 €	730 Filmtabletten (13,04 Packungen)	46.868,22 €
	Summe Pembrolizumab + Axitinib:			**146.574,40 €**
Avelumab + Axitinib	Avelumab 200 mg 1 Durchstechflasche	787,19 €	104,4 Durchstechflaschen (104,4 Packungen)	82.182,64 €
	Axitinib 5 mg 30 Filmtabletten	3.595,37 €	730 Filmtabletten (13,04 Packungen)	46.868,22 €
	Summe Avelumab + Axitinib:			**129.050,86 €**
Nivolumab (240 mg) + Ipilimumab	Nivolumab 40 mg, 1 Durchstechflasche	513,02 €	24,1 Durchstechflaschen (24,1 Packungen)	12.363,78 €
	Nivolumab 100 mg, 1 Durchstechflasche	1.268,66 €	48,2 Durchstechflaschen (48,2 Packungen)	61.149,41 €
	Ipilimumab 50 mg 1 Durchstechflasche	3.630,76 €	8 Durchstechflaschen (8 Packungen)	29.046,08 €
	Summe Nivolumab (240 mg) + Ipilimumab:			**102.559,27 €**

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Produkt**	**Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro [1)]**	**Jahresverbrauch pro Patient [2)]**	**AM-Kosten pro Patient pro Jahr [3)]**
Nivolumab (480 mg) + Ipilimumab	Nivolumab 40 mg, 1 Durchstechflasche	513,02 €	22,6 Durchstechflaschen (22,6 Packungen)	11.594,25 €
	Nivolumab 100 mg, 1 Durchstechflasche	1.268,66 €	45,2 Durchstechflaschen (45,2 Packungen)	57.343,43 €
	Ipilimumab 50 mg 1 Durchstechflasche	3.630,76 €	8 Durchstechflaschen (8 Packungen)	29.046,08 €
	Summe Nivolumab (480 mg) + Ipilimumab:			**97.983,76 €**

[1)] Vgl. Tabelle 3-24
[2)] Vgl. Tabelle 3-23
[3)] Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt mit der ungerundeten Packungsanzahl.

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 3-26 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 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab + Cabozantinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab + Axitinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom[1)]	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
Avelumab + Axitinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
Nivolumab + Ipilimumab	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt

[1)] Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist zur Behandlung von Patienten beider Patientengruppen und damit aller Risikoprofile indiziert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

3.3.4.1 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie bestehen. Gemäß den Vorgaben des G-BA sind lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, welche mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen [9].

Zu bewertendes Arzneimittel

Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Cabozantinib (CABOMETYX®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Axitinib (INLYTA®)

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

Avelumab (BAVENCIO®) in Kombination mit Axitinib (INLYTA®)

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

Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®)

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-26 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 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

entfällt

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-26 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-27 (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 3-28: 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 bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab + Cabozantinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab + Axitinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom[1)]	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt
Avelumab + Axitinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt
Nivolumab + Ipilimumab	Nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt

[1)] Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist zur Behandlung von Patienten beider Patientengruppen und damit aller Risikoprofile indiziert.

3.3.4.2 Sonstige GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Beschlusspraxis des G-BA werden weitere Kosten, die der gesetzlichen Krankenversicherung über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert.

Diese gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der GKV dar. Diese Kosten fallen zusätzlich zu den im Dossier unter Abschnitt 3.3.5 ausgewiesenen Kosten pro Patient und Jahr an. Sie werden im Folgenden als „sonstige GKV-Leistungen“ dargestellt.

Der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) treffen Vereinbarungen über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Konkret regelt der Vertrag die Bildung der Preise nach §§ 4 und 5 AMPreisV für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die in Apotheken angefertigt oder in unverändertem Zustand umgefüllt, abgefüllt, abgepackt oder gekennzeichnet werden und deren Abgabe nach § 43 Abs. 1 den Apotheken vorbehalten ist [10].

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen mit Stand 15. Oktober 2020 [11], sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen:

- „Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig.“

Laut Fachinformation von Nivolumab [1], Pembrolizumab [3], Avelumab [5] sowie von Ipilimumab [6] wird eine aseptische Zubereitung vorgenommen. Da es sich bei den genannten Präparaten um monoklonale Antikörper handelt, wird der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet (siehe Tabelle 3-3-29 und Tabelle 3-3-30).

Tabelle 3-3-29: Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit	71,00 €

Tabelle 3-3-30: Sonstige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab 240 mg	71,00 €	1	26,1	1.853,10 €
Nivolumab 480 mg	71,00 €	1	13	923,00 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	71,00 €	1	17,4	1.235,40 €
Nivolumab 240 mg	71,00 €	1	24,1	1.711,10 €
Nivolumab 480mg	71,00 €	1	13,3	944,30 €
Ipilimumab	71,00 €	1	4	284,00 €
Avelumab	71,00 €	1	26,1	1.853,10 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-31 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.3.1 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 3-31: 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. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwen-dige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie kosten pro Patient in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab (240 mg) + Cabozantinib	Nicht-vorbehan-delten Patienten mit fortgeschrit-tenem Nieren-zellkarzinom	145.129,18 €	0,00 €	1.853,10 €	146.982,28 €
Nivolumab (480 mg) + Cabozantinib		144.824,15 €	0,00 €	923,00 €	145.747,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab + Axitinib	Nicht-vorbehan-delten Patienten mit fortgeschrit-tenem Nieren-zellkarzinom[1)]	146.574,40 €	0,00 €	1.235,40 €	147.809,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwen-dige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie kosten pro Patient in €
Avelumab + Axitinib	Nicht-vorbehan-delten Patienten mit fortgeschrit-tenem Nieren-zellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil	129.050,86 €	0,00 €	1.853,10 €	130.903,96 €
Nivolumab (240mg) + Ipilimumab	Nicht-vorbehan-delten Patienten mit fortgeschrit-tenem Nieren-zellkarzinom mit intermediärem oder ungünsti-gem Risikoprofil	102.559,27 €	0,00 €	1.995,10 €	104.554,37 €
Nivolumab (480mg) + Ipilimumab		97.983,76 €	0,00 €	1.228,30 €	99.212,06 €
[1)] Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist zur Behandlung von Patienten beider Patientengruppen und damit aller Risikoprofile indiziert.					

Die Berechnungen erfolgten mithilfe von Microsoft® Excel [12].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms unterliegt seit einigen Jahren einem stetigen Wandel. Seit der ersten Zulassung eines Immun-Checkpoint-Inhibitors zur Erstlinien-therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms im Jahr 2019 wurden weitere Kombina-tionstherapien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren zugelassen. Mit Nivolumab in Kombination

mit Cabozantinib folgt nun die vierte Wirkstoffkombination eines Immun-Checkpoint-Inhibitors, die sich im Gegensatz zu den bisher zugelassenen Kombinationstherapien aufgrund der Kombination mit einem Multi-TKI durch ein breit gefächertes Wirkspektrum auszeichnet.

In der Studie CA209-9ER konnte für Erstlinienpatienten ein signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib gezeigt werden (siehe Modul 4 M), welches bis vor Kurzem noch die Standardtherapie für alle Patienten im Anwendungsgebiet darstellte. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Kombination aus Nivolumab und Cabozantinib künftig einen großen Stellenwert in der Erstlinientherapie haben wird.

Durch die Verfügbarkeit von verschiedenen Kombinationstherapien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus wird der künftige Einsatz durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst. Zu diesen Faktoren liegen keine hinreichend belastbaren Daten vor, die das Ausmaß des Einflusses dieser Faktoren beschreiben. Eine belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib ist aus den genannten Gründen nicht möglich.

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

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

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

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.

- Entscheidung des Patienten gegen eine Immuntherapie wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsprofils oder der regelmäßigen Infusionsgabe. Es wird aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation, des patientenrelevanten medizinischen Nutzens und aufgrund des als behandelbar einzustufenden Nebenwirkungsprofils davon ausgegangen, dass nur wenige Patienten aus diesen Gründen keine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib erhalten werden.

- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen, wie z. B. den Einsatz einer anti-angiogenen Therapie, einer anderen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie oder auch für den Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

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

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib konnten bislang innerhalb der Zulassungsstudie CA209-9ER für die Indikation Nierenzellkarzinom gewonnen werden. In der Studie brachen 30,6 % der Patienten unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (vgl. Modul 4 M). Die Gesamtrate der Therapieabbrüche lag bei 55,0 %, wobei der häufigste Grund für das Beenden der Therapie die Krankheitsprogression war.

Versorgungssituation mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Die bisher verfügbaren Therapieoptionen für nicht-vorbehandelte Patienten sind die Proteinkinase-Inhibitoren Sunitinib, Pazopanib, Tivozanib, Sorafenib, Cabozantinib und Temsirolimus, der monoklonale Antikörper Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a sowie die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Pembrolizumab sowie Avelumab jeweils in Kombination mit Axitinib. Interferon alfa-2a und Interleukin-2 sind ebenfalls zugelassene Behandlungsoptionen, jedoch mit untergeordneter Relevanz im Therapiealltag. In aktuellen Leitlinienempfehlungen werden für Patienten, die für eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombination infrage kommen, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib empfohlen. Avelumab in Kombination mit Axitinib wird ebenfalls als Therapieoption genannt, jedoch mit einem niedrigeren Empfehlungsgrad. Daneben stellen weiterhin auch die VEGF-Inhibitoren Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a (nur für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil) oder Tivozanib (nur für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil), Cabozantinib (nur für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Temsirolimus (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) empfohlene Therapiealternativen insbesondere für Patienten, die für eine Checkpoint-Inhibitor-basierte Therapie nicht infrage kommen, dar [13-18].

Eine Auswertung des RCC-Registers aus dem Jahre 2017 zeigt, dass bis vor Kurzem Sunitinib und Pazopanib die Standardtherapien bei Erstlinienpatienten darstellten [19]. Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom am Universitätsklinikum Marburg aus dem Jahr 2015 bestätigen dies [20]. Aufgrund der Zulassungen, Therapieempfehlungen und positiven Nutzenbewertungen der neuen Kombinationstherapien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren ist davon auszugehen, dass diese einen wachsenden Anteil an der Versorgung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in der Erstlinie haben. Auch für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib ist aufgrund der nachgewiesenen Überlegenheit gegenüber Sunitinib zu erwarten, dass auch diese Kombinationstherapie künftig sowohl

Sunitinib als auch Pazopanib, welches als vergleichbar mit Sunitinib gilt, als weitere Standardtherapie bei Erstlinienpatienten ablösen wird. Die Entscheidung für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib wird sich dabei insbesondere an der Frage ausrichten, ob diese Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib in Frage kommen. Daneben können insbesondere Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofile der anderen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen Einfluss auf die Therapieentscheidung innerhalb dieser Wirkstoffklasse haben.

Die Standardtherapien zur Behandlung von Patienten nach anti-angiogener Vortherapie, welche bislang die größte vorbehandelte Patientenpopulation darstellen, sind gemäß Leitlinien Nivolumab oder Cabozantinib, als weitere Alternativen stehen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, Everolimus oder andere TKI wie Axitinib zur Verfügung [13-15, 18]. Durch die Zulassung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren in den letzten Jahren, darunter auch Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, ist davon auszugehen, dass künftig die Gruppe der Patienten mit einer Vortherapie mit Nivolumab wachsen wird. Diese Patienten werden höchstwahrscheinlich nach einem Progress keine weitere Therapie mit Nivolumab erhalten, so dass sich die Verordnungsanteile von Nivolumab in der Folgetherapie aufgrund der bereits bestehenden und künftigen Bedeutung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und in Kombination mit Cabozantinib in der Erstlinientherapie vermutlich reduzieren werden.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib derzeit nicht möglich. BMS geht jedoch davon aus, dass ein großer Anteil der Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom künftig Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib erhalten wird.

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

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

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 15.04.2021) festgestellt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe zurückgegriffen.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (vgl. Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.3.1.

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 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2021 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Ipsen Pharma (2016): Cabometyx™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
3. MSD (2015): KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
4. Pfizer (2012): Inlyta® 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
5. Merck (2017): Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
6. Bristol-Myers Squibb (2011): Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
7. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
8. MSD SHARP & DOHME GMBH (2019): Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 4 C Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Axitinib. [Zugriff: 12.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3425/2019-11-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung). Vom 15. August 2019. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf.
10. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf.

11. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2021): Anlage 3 zur Hilfstaxe - Preisbildung für parenterale Lösungen - Änderungsfassung mit Stand 15. Februar 2021. [Zugriff: 12.04.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf.
12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2021): Excel-Modell zur Berechnung der Jahrestherapiekosten.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0 - August 2020, AWMF-Registernummer: 043/017-OL. [Zugriff: 14.09.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
14. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. (2020): EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2020): Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) Leitlinie. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html.
16. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. (2019): Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 30(5):706-20.
17. European Society for Medical Oncology (ESMO) (2020): eUpdate - Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations Published: 26 February 2020. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2.
18. Motzer RJ, Jonasch E, Michaelson MD, Nandagopal L, Gore JL, George S, et al. (2019): NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 2.2020. 17(11):1278-85.
19. Goebell PJ, Staehler M, Müller L, Nusch A, Scheffler M, Sauer A, et al. (2018): Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. Clinical genitourinary cancer; 16(6):e1101-e15.
20. Schwab M, Hofmann R, Heers H, Hegele A (2018): mRCC Outcome in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma - A German Single-center Real-world Experience. In vivo (Athens, Greece); 32(6):1617-22.

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 Nivolumab [1]:

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

OPDIVO als Monotherapie

Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1) je nach Indikation, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Nivolumab-Monotherapie

Indikation*	**Empfohlene Dosis und Infusionszeit**
Melanom (Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms oder adjuvante Behandlung) Nierenzellkarzinom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Klassisches Hodgkin-Lymphom Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs Urothelkarzinom Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten

*Gemäß der Monotherapie-Indikation in Abschnitt 4.1.

Falls Patienten mit Melanom oder RCC von der 2-wöchentlichen Gabe von 240 mg umgestellt werden sollen auf 480 mg alle 4 Wochen, soll die erste 480 mg-Dosis zwei Wochen nach der letzten 240 mg-Dosis verabreicht werden. Dagegen soll ein Patient, der von der 4-wöchentlichen Gabe von 480 mg umgestellt werden soll auf 240 mg alle 2 Wochen, die erste 240 mg-Dosis vier Wochen nach der letzten 480 mg-Dosis verabreicht bekommen.

[...]

OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib

Nierenzellkarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen intravenös infundiert, kombiniert mit einer täglichen oralen Gabe von 40 mg Cabozantinib.

Tabelle 4: Empfohlene Dosierungen und Infusionszeiten zur intravenösen Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit der oralen Gabe von Cabozantinib für RCC

	Kombinationsphase
Nivolumab	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Cabozantinib	40 mg einmal täglich

[…]

Dauer der Behandlung

[...]

Für die Behandlung mit OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib, sollte OPDIVO bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Progression der Erkrankung gegeben werden. Die Behandlung mit Cabozantinib sollte bis zur Progression der Erkrankung oder nicht akzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. Lesen Sie die Fachinformation für Cabozantinib.

Untypisches Ansprechen (z. B. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumorgröße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen für OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der

Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 5 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben. Bei einer Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln lesen Sie die Fachinformationen der entsprechenden Kombinationsmittel bezüglich Dosierung.

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3 - OPDIVO-Monotherapie	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO + Ipilimumab [a]	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis HINWEIS: für RCC-Patienten, behandelt mit OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib, mit Leberenzymerhöhungen, siehe die Dosierungsrichtlinien nach dieser Tabelle	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination		
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie[b] 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[c]
	Grad 3 oder 4 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

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

[a] Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab, sollte eine Diarrhö oder Kolitis vom Grad 3 während der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie) nach der Kombinationstherapie auftreten.

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

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

OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

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

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

[...]

OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib in RCC

Bei der Anwendung von OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib, gelten die oben genannten Behandlungsmodifikationen aus Tabelle 5 auch für die OPDIVO-Komponente. Zusätzlich gilt bei einer Leberenzymerhöhung in RCC-Patienten, welche mit OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib behandelt werden:

- Falls ALT oder AST > 3 mal ULN, aber < 10 mal ULN, ohne gleichzeitigem Gesamtbilirubin ≥ 2 mal ULN beträgt, sollte sowohl die Behandlung mit OPDIVO als auch mit Cabozantinib aufgeschoben werden, bis diese Nebenwirkungen auf Grad 0-1 zurückgegangen sind. Die Behandlung mit Corticosteroiden sollte erwogen werden. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem Medikament oder mit beiden Medikamenten nach Eintritt einer Besserung kann erwogen werden. Bei einer Wiederaufnahme von Cabozantinib, lesen Sie die Fachinformation für Cabozantinib.
- Falls ALT oder AST > 10 mal ULN oder > 3 mal ULN mit gleichzeitigem Gesamtbilirubin > 2 mal ULN beträgt, sollte sowohl die Behandlung mit OPDIVO als auch mit Cabozantinib dauerhaft abgesetzt und eine Behandlung mit Corticosteroiden erwogen werden.

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung (siehe Tabellen 1 und 4) verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm verabreicht werden.

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

Die erforderliche Gesamtdosis OPDIVO kann unverdünnt als Lösung mit 10 mg/ml oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke verdünnt infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

[...]

Für Anweisungen zur Zubereitung 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.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Wenn Nivolumab in Kombination angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformationen der anderen Arzneimittel der Kombinationstherapie. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Immunvermittelte Nebenwirkungen sind in der Kombination OPDIVO mit Cabozantinib vergleichbar häufig aufgetreten wie bei der Nivolumab Monotherapie. Daher gilt die folgende Richtlinie bei immunvermittelten Nebenwirkungen für die OPDIVO Komponente der Kombination, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale und pulmonale Nebenwirkungen einschließlich Lungenembolie berichtet. Patienten sollten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydratation erkennen lassen. [...]

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

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

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

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

Immunvermittelte Kolitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Cytomegalievirus(CMV)-Infektion/ -Reaktivierung wurde bei Patienten mit Corticosteroid-refraktärer immunvermittelter Kolitis berichtet. Infektionen und andere Ursachen der Diarrhö sind deshalb durch geeignete Labortests und zusätzliche Untersuchungen auszuschließen. Falls sich die Diagnose der Corticosteroid-refraktären Kolitis bestätigt, sollte zusätzlich zu dem Corticosteroid ein anderes Immunsuppressivum oder ein Austausch der Corticosteroidtherapie in Betracht gezogen werden.

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

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

Absetzen der Behandlung und die Initiierung von Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent.

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

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

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Bei schwerwiegender

(Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Nebenniereninsuffizienz muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

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

In seltenen Fällen wurden SJS und TEN berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN auftreten, sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1 % der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten 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 Hypoparathyreoidismus berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Es wurden Fälle von Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, sollte er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab 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 Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde mit Nivolumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn

Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

Infusionsreaktionen

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

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[…]

Nierenzellkarzinom

[...]

<u>Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib</u>

Patienten mit aktiven Gehirnmetastasen, Autoimmunerkrankung oder mit Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, waren von den klinischen Studien mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Aufgrund der fehlenden Daten sollte Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurden unter der Kombination Nivolumab mit Cabozantinib bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC häufiger Grad 3 und 4 ALT- und AST-Anstiege berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Leberenzyme sollten vor Beginn und regelmäßig während der Behandlung beobachtet werden. Den Richtlinien für das medizinische Management für beide Medikamente sollte gefolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 und lesen Sie die Fachinformation von Cabozantinib).

[…]

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro 4-ml-Durchstechflasche, 25 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche oder 60 mg Natrium pro 24-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,5 %, 1,25 % oder 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Patientenkarte

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Arten von Wechselwirkungen

Systemische Immunsuppression

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Nivolumab bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde embryofötale Toxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG4 passiert die Plazentaschranke und Nivolumab ist ein IgG4; daher kann Nivolumab potenziell von der Mutter auf den wachsenden Fötus übertragen werden. Die Anwendung von Nivolumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko. Wirksame Verhütungsmethoden sind für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Nivolumab anzuwenden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[…]

4.9 Überdosierung

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

[…]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat

Natriumchlorid

Mannitol (E421)

Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)

Polysorbat 80 (E433)

Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)

Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach dem Öffnen

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

Nach der Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung ab dem Zeitpunkt der Zubereitung hat sich folgendermaßen dargestellt (die Zeiten verstehen sich inklusive der Anwendungsdauer):

Zubereitung der Infusion	**Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung**	
	Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2ºC bis 8ºC	**Aufbewahrung bei Raumtemperatur (≤ 25°C) und Raumbeleuchtung**
Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke	30 Tage	24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung)
Verdünnt mit Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke	24 Stunden	8 Stunden (von insgesamt 24 Stunden Aufbewahrung)

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender und sollte 24 Stunden bei 2ºC bis 8ºC oder 8 Stunden (von insgesamt 24 Stunden Aufbewahrung) bei Raumtemperatur (≤ 25°C) nicht überschreiten, außer die Zubereitung der Infusion hat unter kontrollierten und validiert aseptischen Bedingungen stattgefunden.

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.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 48 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur von bis zu 25°C und bei Raumbeleuchtung gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

24 ml Konzentrat in einer 25-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und matt rotem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

Nivolumab-Monotherapie

Die verordnete Dosis für den Patienten ist 240 mg oder 480 mg unabhängig vom Körpergewicht jedoch in Abhängigkeit von der Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

[...]

Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib

Die verordnete Dosis für den Patienten ist 240 mg oder 480 mg unabhängig vom Körpergewicht.

Zubereitung der Infusion

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

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder

- nach Verdünnung gemäß der nachfolgenden Anleitung:
    - Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen.
    - Das Gesamtvolumen der Infusion darf 160 ml nicht übersteigen. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, darf das Gesamtvolumen der Infusion 4 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten nicht übersteigen.

Um das OPDIVO-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:

- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke; oder
- Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke.

SCHRITT 1

- Untersuchen Sie das OPDIVO-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. OPDIVO-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder mehr als nur wenige transluzente bis weiße Schwebstoffe enthält.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge OPDIVO-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Beutel zur intravenösen Gabe (PVC oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke. Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

Anwendung

Die OPDIVO-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung.

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

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

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

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

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

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

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsbericht

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten 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 in jedem Mitgliedstaat, in dem OPDIVO® vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie OPDIVO® verschreiben bzw. anwenden werden, mit der Patientenkarte versorgt werden werden oder Zugang dazu erhalten:

- **Die Patientenkarte** soll folgende Kernaussagen erhalten:
- 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 OPDIVO®-verschreibenden Arztes

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Patientenkarte erstellt wurde [3]. 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:

Beschreibung	**Fällig am**
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss das Addendum zum abschließenden Studienbericht für die Studie CA209205 vorlegen, in welchem die OS-Daten und Daten zum Ablaufplan des Medikationsabbruchs der Kohorte C berichtet werden	30. Juni 2021
2. Der Zulassungsinhaber muss die finalen Daten zum Gesamtüberleben (OS) für die Studie CA209238 vorlegen: Eine randomisierte, doppel-blinde Phase-III-Studie mit OPDIVO versus Yervoy bei Patienten, die eine komplette Resektion des Melanoms im Stadium IIIb/c oder Stadium IV erhalten haben.	4Q2020
3. 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.

Mit dem zuletzt genehmigten Antrag auf die Indikationserweiterung für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom in Kombination mit Cabozantinib wurde der EMA die Version 19.1 des RMP eingereicht.

Im CHMP *Assessment Report* werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [4]:

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

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität, Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab beim klassischen Hodgkin-Lymphom sowie *Graft-versus-host disease* (GvHD) nach allogener HSZT genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen und diejenigen, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, aufgeführt.

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studien CA209234 und CA209835 vor. Die Studie CA209234 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit den wichtigen identifizierten Risiken bei Patienten mit Lungenkarzinom oder Melanom in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion, Endokrinopathien, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und ihr Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht werden. Die Studie CA209835 ist vorgesehen, um mit einer Transplantation verbundene Komplikationen nach vorheriger Nivolumab Therapie zu beurteilen. Damit werden die

identifizierten Sicherheitsbedenken der allogenen HSZT nach einer Nivolumab-Therapie adressiert und die Sicherheit im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2022 eingereicht werden.

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

Tabelle 3-32: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	**Aktivitäten zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung**
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	- Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	keine
Wichtige potentielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Komplikationen bei allogenen HSZT bei klassischem Hodgkin-Lymphom	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
GvHD nach allogener HSZT	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Fehlende Informationen		
Schwere Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion	Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5	Keine

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
GvHD: *Graft-versus-Host-Disease*; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation		

Quelle: CHMP *extension of indication variation assessment report* zur Indikationserweiterung für die Kombination von Nivolumab und Cabozantinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen vom 25.02.2021 [4]

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 Patientenkarte erstellt wurde [3].

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

- Probleme mit Herz und Lunge wie Atembeschwerden, Husten, Keuchen. Schmerzen im Brustkrob, unregelmäßiger Herzschlag oder Herzklopfen (verstärkte Wahrnehmung des Herzschlags)
- Probleme mit Magen und Darm wie Diarrhö (wässriger, dünner oder weicher Stuhl), Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leberprobleme wie Gelbfärbung der Augen oder Haut (Gelbsucht), Schmerzen an der rechten Bauchseite
- Nierenprobleme wie veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (einschließlich Diabetes) mit Symptomen wie Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Fatigue (Müdigkeit), Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen (z. B. verminderter Geschlechtstrieb, Reizbarkeit, Vergesslichkeit) übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein und veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Probleme mit der Haut wie Hautausschlag mit oder ohne Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut (möglicherweise tödlich), Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen

- Andere Anzeichen wie Schwäche, Fatigue (Müdigkeit), verminderter Appetit, Übelkeit oder Erbrechen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine oder 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 [3].

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation, die Produktinformation und der zu dem zuletzt genehmigten Antrag auf die Indikationserweiterung für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom in Kombination mit Cabozantinib finale *Assessment Report* vom 25. Februar 2021. Des Weiteren wurde die Patientenkarte herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2021 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA) (2015): OPDIVO: EPAR - Product Information, Stand: 21.04.2021. [Zugriff: 21.04.2021]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210413151268/anx_151268_de.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (2020): OPDIVO® (Nivolumab) Patientenkarte. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: http://rmp.b-ms.de/OPDIVO_Patientenkarte.
4. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0092. Stand: 25.02.2021 [Zugriff: 27.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

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 3-33: 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)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: April 2021

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.

Alle erforderlichen ärztlichen Leistungen sind vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet [1].

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

2. Quartal 2021 vom 01.04.2021

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.

Entfällt, da alle erforderlichen ärztlichen Leistungen vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2021. [Zugriff: 12.04.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf.