

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 N

*Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen
Pleuramesothelioms bei Erwachsenen*

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

Stand: 29.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	82
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	104
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome beim MPM	15
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des MPM	16
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des MPM.....	17
Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz des malignen Mesothelioms für die Jahre 2014 bis 2020.....	23
Tabelle 3-5: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des malignen Mesothelioms für die Jahre 2020 bis 2026.....	28
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-7: Anteil der Patienten mit malignem Pleuramesotheliom	33
Tabelle 3-8: Anteil der Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom	34
Tabelle 3-9: Anteil der Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom Erstlinie	35
Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	38
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen	59
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	70
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-21: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab + Ipilimumab	76
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....	100
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	104

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Mesotheliom (ICD-10 C45) in Deutschland, 2015–2016	22
Abbildung 2: Absolute und relative 10-Jahres-Überlebensraten, 2015–2016	24
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen dem Asbestverbrauch und dem Verlauf/Anstieg der Mesotheliomerkrankungen in Deutschland (mit einer Latenzzeit von 20-60 Jahren)	25
Abbildung 4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate nach Geschlecht	26
Abbildung 5: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht	27
Abbildung 6: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BAP-1	BRCA1-Associated Protein
BK	Berufskrankheit
BSC	Best Supportive Care
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DFL	Durchstechflasche
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GUV	Gesetzliche Unfallversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LCSS-Meso	Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation
Max	Maximum
Min	Minimum
MPM	Malignes Pleuramesotheliom
MwSt	Mehrwertsteuer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NK ₁	Neurokinin 1

Abkürzung	Bedeutung
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAES	Post Authorisation Efficacy Study
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PSUR	Periodic Safety Update Report
RA	Rezeptorantagonist
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RT	Radiotherapie
SACT	Systemische Krebstherapie (Systemic anticancer therapy)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson Syndrom
SVLFG	Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM-Klassifikation	T = Tumor, N = Nodes (Lymphknoten), M = Metastasen -Klassifikation
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nachfolgend Nivolumab + Ipilimumab) zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen ist:

- „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes“ [1].

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).

Ergebnis der G-BA Beratung

Auf Grundlage des Beratungsantrags 2019-B-164 fand am 17.10.2019 das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt [1].

Entsprechend der Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für alle Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab das beobachtende Abwarten oder eine alleinige Best-Supportive-Care-Behandlung nicht in Frage kommt.

Basierend auf dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse werden im Rahmen einer klinischen Studie die Kombinationstherapien Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin und Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed als geeignete Komparatoren erachtet.

Pemetrexed + Cisplatin stellt die einzig zugelassene Therapieoption dar, allerdings kann entsprechend der vorliegenden Evidenz keine eindeutige Präferenz für die diesbezügliche Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin abgeleitet werden. Die Auswahl der Platin-Komponente sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

Gleichwertigkeit von Cis- und Carboplatin

Cis- und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, sind als gleichwertig anzusehen.

Aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsspektrums der beiden Platin-Komponenten kommen nicht beide Substanzen gleichermaßen für jeden Patienten in Frage. Cisplatin wird bevorzugt bei jüngeren Patienten mit besserem Allgemeinzustand und weniger Komorbiditäten

gegeben, wie z. B. Versorgungsdaten aus dem verwandten Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) zeigen [2]. „Der behandelnde Arzt wählt im jeweiligen Fall immer diejenige Platin-Komponente aus, die für den jeweiligen Patienten unter Berücksichtigung des Toxizitätsprofils, der Komorbiditäten und weiterer Patientencharakteristika am geeignetsten ist“ [3]. Durch ein besseres Nutzen-Risiko Profil von Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed im Vergleich zu Cisplatin mit Pemetrexed ist der Off-Label-Einsatz bei speziellen Patientengruppen angemessen.

Die Wirksamkeit von Cis- und Carboplatin bei der Behandlung des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms (MPM) ist sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag vergleichbar. So zeigten sich in der für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie CA209-743 (Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin; siehe Modul 4) keine relevanten Unterschiede beim Gesamtüberleben in Bezug auf die eingesetzte Platinkomponente [4]. Weiterhin zeigten sich im Versorgungsalltag in einer Studie an 1700 Patienten aus 13 Ländern vergleichbare Effekte zwischen Cis- und Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed hinsichtlich Ansprechraten, Zeit zur Progression und Gesamtüberleben [5]. Ebenso zeigten sich in einer weiteren Studie aus dem Versorgungsalltag an 787 MPM-Patienten in Erstlinientherapie keine relevanten Unterschiede zwischen Cis- und Carboplatin hinsichtlich des Gesamtüberlebens [6]. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in mehreren klinischen Phase-II-Studien mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed erzielt [7-10].

In allen Leitlinien werden beide Platin-Komponenten, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, empfohlen [11, 12].

Die Situation bzgl. Auswahl der Platin-Komponente ist beim seltenen Anwendungsgebiet nicht-resezierbares MPM und beim verwandten, deutlich häufigeren Anwendungsgebiet metastasiertes NSCLC vergleichbar:

In beiden Anwendungsgebieten

- ist Carboplatin nicht zugelassen [13],
- wird Carboplatin im deutschen Versorgungsalltag breit eingesetzt [3, 14-16],
- wird auch Carboplatin in den Leitlinien empfohlen [11, 17-20]
- zeigt die Evidenz aus klinischen Studien und Versorgungsalltag die Vergleichbarkeit von Cis- und Carboplatin [2, 5, 7-10, 21, 22]
- wird die Gleichwertigkeit von Cis- und Carboplatin im deutschen Versorgungsalltag bestätigt [3, 14-16].

Cis- und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, sind somit auch beim nicht-resezierbaren MPM als gleichwertig anzusehen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie CA209-743

In der für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie CA209-743 wurde Nivolumab + Ipilimumab mit einer Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) verglichen (siehe Modul 4). Laut G-BA Beratungsgespräch werden im Rahmen einer klinischen Studie unter anderem die Kombinationstherapien Pemetrexed + Cisplatin sowie Pemetrexed + Carboplatin als geeignete Komparatoren erachtet. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren [1]. Der G-BA erachtet weiterhin das Regime Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed als geeigneten Komparator [1]. Die Evidenz für eine Bevacizumab-basierte Dreifachtherapie im Anwendungsgebiet ist allerdings weiterhin limitiert, zudem müssen die Patienten für eine Therapie mit Bevacizumab infrage kommen [11, 12, 17]. In der Gesamtsicht stellt der Vergleichsarm der RCT CA209-743 eine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten ZVT dar, da der G-BA Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als geeignete Komparatoren bezeichnet [1], die gängigen Leitlinien diese Regime empfehlen [11, 12, 17, 18] und die EMA im hier relevanten Zulassungsverfahren den Vergleichsarm der Studie CA209-743 als Standardtherapie im Anwendungsgebiet bezeichnet und somit als adäquat bewertet hat [4].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 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.

Grundlage der Bearbeitung von Abschnitt 3.1 waren die Ergebnisse des stattgefundenen Beratungsgesprächs 2019-B-164 und die von BMS durchgeführte orientierende Recherche im Rahmen der zugehörigen Beratungsanfrage.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-164. Datum des Gesprächs: 17.10.2019. 2019.
2. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binninger A, Spring L, et al. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. *Lung Cancer*. 2017;112:216-24.
3. Reinmuth N. Statement zum Stellenwert von Carboplatin + Pemetrexed beim inoperablen malignen Pleuramesotheliom. Data on file. 2019.
4. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/WS1881. 22. April 2021. 2021.
5. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed Plus Cisplatin or Pemetrexed Plus Carboplatin for Chemonaïve Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008;3(7):756-63.
6. Kerrigan K. Real World Survival Outcomes of Patients with Malignant Pleural Mesothelioma by Physician's Choice of First line Platinum Chemotherapy. Abstract 2020 World Conference on Lung Cancer. 2020.
7. Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol*. 2008;19(2):370-3.
8. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, Favaretto A, Mencoboni M, Grossi F, et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *British Journal Of Cancer*. 2008;99:51.
9. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Conte GD, et al. Phase II Study of Pemetrexed Plus Carboplatin in Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(9):1443-8.
10. Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N, Tsaroucha E, Rapti A, Stratakos G, et al. Carboplatin Plus Pemetrexed as First-line Treatment of Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: A Phase II Study. *Clinical Lung Cancer*. 2010;11(1):30-5.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021. 2021. Adresse: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf. Aufgerufen am: 20.04.2021.
12. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2020;55(6):1900953.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 10.04.2021. 2021. Adresse: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-653/AM-RL-VI-Off-label-2021-04-10.pdf>. Aufgerufen am: 21.04.2021.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) - Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. Mai 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-209/Wortprotokoll_2016-05-09_Crizotinib_D205.pdf. Aufgerufen am: 21.04.2021.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Osimertinib - Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 12. September 2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-286/2017-09-12_Wortprotokoll_Osimertinib_D-282.pdf. Aufgerufen am: 21.04.2021.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Pembrolizumab - Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 20. Juni 2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-278/2017-06-20_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-274.pdf. Aufgerufen am: 21.04.2021.
17. Kindler HL, Ismaila N, III SGA, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(13):1343-73.
18. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v31-9.
19. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, Musk AW, Fong K, Nowak A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Disease*. 2013;5(6):E254-E307.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib vom 17. Januar 2019. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf. Aufgerufen am: 21.04.2021.
21. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(8):Cd009256.
22. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeno Jde C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. *Lung Cancer*. 2016;92:35-40.

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.

Das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet für Nivolumab + Ipilimumab umfasst erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignen Pleuramesotheliom (MPM) in Erstlinientherapie. Mesotheliome sind Tumorerkrankungen der serösen Häute (Mesothel). Das Mesothel ist das polygonal angeordnete Plattenepithel der Oberflächen von inneren Organen. Es handelt sich um eine flache einlagige Zellschicht. Kommt es zu bösartigen Entartungen der mesothelialen Zellen spricht man von malignen Mesotheliomen. In ca. 90 % der Fälle eines malignen Mesothelioms ist das Brustfell (Pleura) betroffen und man spricht somit vom Pleuramesotheliom. Weitere Manifestationen können das Perikard, das Peritoneum und die Tunica vaginalis des Hodens sein [1, 2]. Das Brustfell (Pleura) besteht aus zwei Pleurablättern, dem Rippenfell (Pleura parietalis), welches die Brustwand von innen auskleidet und dem Lungenfell (Pleura visceralis), welches die Lunge überzieht [3].

Beschreibung der Erkrankung

Prognose des malignen Pleuramesothelioms

Das maligne Mesotheliom stellt eine sehr seltene Tumorerkrankung dar [4]. In Deutschland lag die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2017 bei insgesamt 1.575 [5]. Vor dem vollständigen Verbot der Herstellung, der Vermarktung sowie der Verwendung von Asbestprodukten in Deutschland 1993, wurde Spritzasbest im Jahre 1979 in der Bundesrepublik Deutschland und 1969 in der Deutschen Demokratischen Republik verboten [6]. Auf Grund des zumindest teilweisen Verbotes ist, trotz der langen Latenzzeit von 30 bis 50 Jahren, aktuell nicht von einer weiteren Steigerung der Inzidenz auszugehen [7]. Das Robert Koch-Institut (RKI) prognostiziert für das Jahr 2020 die Zahl der Neuerkrankungen auf insgesamt 1.480 neu erkrankte Patienten [7]. Wie zu Beginn beschrieben, betrifft der überwiegende Anteil (ca. 90 %) der Mesotheliome die Pleura. Die hauptsächlich berufsbedingte Asbestexposition führt dazu, dass Männer wesentlich häufiger als Frauen erkranken (Verhältnis 4:1) [8]. Die Prognose für Patienten mit MPM ist ungünstig [9], wobei ein jüngeres Erkrankungsalter (< 75 Jahre) mit einer günstigeren Prognose assoziiert ist. Das mediane Erkrankungsalter lag im Jahr 2016 bei 75 Jahren bei Männern und 74 Jahren bei Frauen [7]. Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einem MPM beträgt 4 - 14 Monate, jedoch überleben nur 12 % der Patienten mit negativen Prognosefaktoren das erste Jahr [9]. Neben den bereits erwähnten Faktoren Alter und Geschlecht, stellen der Tumorsubtyp und das Tumorstadium wesentliche Prognosefaktoren dar [9]. So haben Patienten mit Mesotheliomen des epitheloiden Subtyps in der Regel eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit biphasischem oder sarkomatoidem Subtyp [4, 10]. Ein weiterer klinisch relevanter Prognosefaktor ist der Allgemeinzustand anhand des Performanceindex nach Karnofsky [4, 9, 10]. Eine Übersicht der wesentlichen Prognosefaktoren ist nachfolgend dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose
- histologischer Tumorsubtyp
- Allgemeinzustand (Performanceindex nach Karnofsky)
- Tumorgröße

Ursachen

Erste empirische Evidenz für eine Assoziation zwischen Asbest und MPM geht auf Studien aus den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts zurück [11]. Diesen und jüngeren Studien zufolge ist der Großteil der Mesotheliomerkrankungen auf Asbestexposition zurückzuführen, andere seltene genetisch bedingte Ursachen sind Gegenstand aktueller Forschung. In der überwiegenden Zahl der Fälle trat die Asbestexposition am Arbeitsplatz auf, wodurch MPM zu den berufsbedingten Erkrankungen zählt [12]. So sind mehr als 80 % aller Mesotheliomerkrankungen bei Männern auf die berufsbedingte Exposition zurückzuführen [10]. Neben der beruflichen Asbestexposition kommen auch private Aktivitäten, räumliche Nähe zu asbestverarbeitenden Fabriken oder natürlichen Asbestvorkommen und unsachgemäße Sanierung von asbesthaltigen Altbauten als Krankheitsauslöser in Betracht [9]. Abgesehen von der Asbestexposition zählen Erionitbelastung und ionisierende Strahlung (vorwiegend therapeutische Bestrahlung) zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines MPM [10].

Die Pathogenese des MPM ist vielschichtig und beginnt mit dem Inhalieren und der anschließenden Migration der Asbestfasern zur Pleura. Im Pleuraraum kommt es durch die Fasern zu Gewebsirritationen und nachfolgenden Reparaturprozessen. Durch die jahrelange Wiederholung dieser Verletzungs- und Reparaturzyklen entstehen dauerhafte intrazelluläre DNA-Schäden und es kommt zu einer Entgleisung der Reparaturprozesse. Damit wird eine optimale Umgebung für die Tumorentwicklung geschaffen [12].

Klinische Symptomatik

Die klinischen Symptome des MPM sind in der Regel uncharakteristisch, wodurch häufig mehrere Monate zwischen der Manifestation erster klinischer Symptome und der abschließenden Diagnose vergehen [9]. Zu den ersten Symptomen zählen Dyspnoe, welche meist auf einen großen Pleuraerguss zurückzuführen ist, und Thoraxschmerzen [4, 13]. Dem Pleuraerguss liegt häufig der epitheloider Subtyp zugrunde, da Mesotheliome des sarkomatoiden Subtyps normalerweise keine Zellen in die seröse Höhle absondern [10]. Dazu

kommen Gewichtsverlust und Schmerzsymptome im Falle einer Irritation der Interkostalnerven oder Infiltration der Brustwand [8, 9]. Symptomatische Metastasen sind in der Regel unüblich, Symptome wie Zwerchfellhochstand, Reizhusten, paraneoplastische Symptome oder ein Spontanpneumothorax eher selten [9]. Des Weiteren kann es aufgrund der mantelförmigen Ausbreitung entlang der Pleura im Verlauf zu einer Schrumpfung der betroffenen Thoraxhälfte kommen [14].

Eine Übersicht zur Häufigkeit der initialen Symptome beim MPM gibt Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome beim MPM

Symptom	Häufigkeit in %
Thoraxschmerzen	59
Dyspnoe	50
Husten	29
Gewichtsverlust	20
MPM = Malignes Pleuramesotheliom	

Quelle: [14]

Diagnose

Da sich aufgrund der Heterogenität der Krankheit die Differentialdiagnose komplex gestaltet, empfiehlt die European Society for Medical Oncology (ESMO) zur definitiven Diagnose mindestens die Erhebung der Historie berufsbedingter Asbestbelastung, einen CT-Scan des Thorax und eine Gewebebiopsie [8]. Zur Sicherung der Diagnose wird zudem die Erkennung der Gewebeanvasion empfohlen, wobei größere und direkt ausgerichtete (chirurgische) Biopsie-Proben die Diagnose erleichtern. Ebenfalls sollte eine Diagnose hinsichtlich des Subtyps (epitheloid, sarkomatoid, biphasisch) gestellt werden [8]. Eine Immunhistochemie wird für alle primären Diagnosen des MPM empfohlen [8]. Detaillierte Angaben zu den beiden letztgenannten Punkten sind dem Abschnitt *Histologische Klassifikation* zu entnehmen.

Stadien der Erkrankung

Die Stadieneinteilung beschreibt nicht nur die anatomische Ausdehnung eines Tumors, sie korreliert auch mit der Prognose des Patienten und hilft bei der Entscheidung über die Behandlungsoptionen [8]. Mit Hilfe der TNM-Klassifikation der American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC) (8. Auflage, siehe Tabelle 3-2) wird die Ausbreitung der Tumorerkrankung beschrieben. Die TNM-Klassifikation berücksichtigt folgende Faktoren:

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

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des MPM

TNM-Klassifikation des MPM	
T-Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Tumor, welcher nur die ipsilaterale parietale Pleura befällt, mit oder ohne Beteiligung von: <ul style="list-style-type: none"> - viszeraler Pleura - mediastinaler Pleura - diaphragmatischer Pleura
T2	Tumor, welcher jede Oberfläche der ipsilateralen Pleura (parietale, mediastinale, diaphragmatische und viszerale Pleura) befällt, mit mindestens einem der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> - Befall des Zwerchfellmuskels - Ausbreitung des Tumors von der viszeralen Pleura in das darunter liegende Lungenparenchym
T3	Lokal fortgeschrittener aber potenziell resezierbarer Tumor. Tumor, welcher alle Oberflächen der ipsilateralen Pleura (parietale, mediastinale, diaphragmatische und viszerale Pleura) befällt, mit mindestens einem der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> - Befall der endothorakalen Faszien - Ausbreitung in das mediastinale Fettgewebe - Einzelner, vollständig resezierbarer Herd, welcher die Brustwandweichteile befällt - Nicht-transmuraler Befall des Perikards
T4	Lokal fortgeschrittener technisch nicht-resezierbarer Tumor. Tumor, welcher alle Oberflächen der ipsilateralen Pleura (parietale, mediastinale, diaphragmatische und viszerale Pleura) befällt, mit mindestens einem der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> - diffuse oder multifokale Ausbreitung des Tumors in die Brustwand, mit oder ohne assoziierter Rippendesktruktion - direkte transdiaphragmatische Ausbreitung des Tumors in das Peritoneum - direkte Ausbreitung des Tumors auf die kontralaterale Pleura - direkte Ausbreitung des Tumors auf mediastinale Organe - direkte Ausbreitung des Tumors auf die Wirbelsäule - Ausbreitung des Tumors durch die innere Oberfläche des Perikards mit oder ohne Perikarderguss; oder Befall des Myokards

TNM-Klassifikation des MPM	
N-Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in den ipsilateralen bronchopulmonalen, Hilus- oder mediastinalen Lymphknoten (inklusive Lymphknoten der inneren Brust, des perikardialen Fettpolsters, peridiaphragmatische oder interkostale Lymphknoten)
N2	Metastasen in den kontralateral mediastinalen, ipsilateralen oder kontralateralen supraclaviculären Lymphknoten
M-Fernmetastasen	
M0	kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen
MPM = Malignes Pleuramesotheliom; TNM-Klassifikation = T = Tumor, N = Nodes (Lymphknoten), M = Metastasen -Klassifikation	

Quelle: [15]

Tabelle 3-3 zeigt die sich aus der TNM-Klassifikation ergebenden Stadien.

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des MPM

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IA	T1	N0	M0
IB	T2-T3	N0	M0
II	T1-T2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1-T3	N2	M0
	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
MPM = Malignes Pleuramesotheliom			

Quelle: [15]

Histologische Klassifikation

Wie bereits erwähnt werden histologisch drei Subtypen des MPM unterschieden (epitheloid, sarkomatoid, biphasisch), welche bei der Krankheitsprognose von klinischer Relevanz sind [16]. Die Häufigkeit der Subtypen variiert, dabei sind 50-60 % epitheloid, 10-20 % sarkomatoid und 25-35 % sind Mischformen [17]. Die Unterscheidung in histologische Subtypen hat signifikante prognostische und therapeutische Auswirkungen auf die erkrankten Patienten [16]. Patienten mit biphasischem Subtyp (jeweils mind. 10 % epitheloide und sarkomatoide Anteile) haben bei einem sarkomatoiden Anteil (bei großen chirurgischen Proben) von kleiner 80 % eine bessere Prognose [10], wo hingegen Patienten mit

sarkomatoiden Subtyp ein kürzeres Gesamtüberleben im Vergleich zu den anderen Subtypen aufweisen, nicht von einer Operation profitieren und weniger wahrscheinlich auf eine systemische Therapie ansprechen [16].

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfiehlt die ergänzende immunhistochemische Diagnostik auf ausgewählte Marker. Die wichtigsten Positivmarker sind Calretinin, Zytokeratin 5/6, Wilms-Tumor-Protein 1 (WT1) und Podoplanin. Keiner dieser Marker ist gänzlich spezifisch für das Mesotheliom, aber nützlich, wenn sie im Zusammenhang mit histologischen Merkmalen interpretiert werden [16]. Des Weiteren wird auch die Bestimmung von Markern, die für das Mesotheliom negativ und für das pulmonale Adenokarzinom positiv sind, empfohlen. Die wichtigsten Marker sind beispielsweise das Carcinoembryonale Antigen (CEA) und das epitheliale Zelladhäsionsmolekül (EPCAM) [16]. Die interdisziplinäre Leitlinie der European Respiratory Society (ERS)/European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)/European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) verdeutlichte zuletzt die Relevanz von Claudin 4 als Marker zur Differenzierung des Mesothelioms (Claudin 4-negativ) gegenüber Adenokarzinomen wie z. B. Brustkrebsmetastasen (Claudin 4-positiv) [10].

Die genetische Profilierung von MPM-Tumoren ermöglichte die Detektion häufiger Mutationen. Dazu zählt beispielsweise die verminderte Expression von Schlüsselmolekülen des p53-Tumor-Suppressor-Genwegs, wie z. B. p14, p16 und NF2-MERLIN [12]. NF-2 erwies sich jedoch für die routinemäßige immunhistochemische Diagnostik als ungebräuchlich [10]. Die verminderte Expression von p16 ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [10]. Die verminderte Expression des BAP-1 wird hingegen als zuverlässiger Marker für eine bessere Prognose gesehen [10]. Sowohl p16 als auch BAP-1 sind jedoch nicht gänzlich spezifisch für das Mesotheliom [10]. Im Vergleich zu vielen Tumoren hat das MPM allerdings eine niedrige Frequenz von proteinverändernden Mutationen (ca. 25 Mutationen pro Tumor) [12].

Charakterisierung der Zielpopulation

Das Anwendungsgebiet für Nivolumab + Ipilimumab umfasst erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom (MPM) in Erstlinientherapie [18].

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.

Das MPM ist eine aggressive Tumorerkrankung mit einer ungünstigen Prognose. Bei unspezifischer Symptomatik und folglich verzögerter Diagnosestellung kommt die Mehrzahl der Patienten aufgrund eines fortgeschrittenen Stadiums und diffusen Wachstums des Tumors für eine chirurgische Resektion nicht in Betracht, somit ist die systemische Chemotherapie die Hauptsäule der Behandlung [16]. Da die Prognose für diese Patienten sehr ungünstig ist, sind die vorrangigen Ziele der Behandlung die Verlängerung der Überlebenszeit und die Reduktion tumorbedingter Symptome. In diesem palliativen Setting sind die bestehenden Behandlungsoptionen jedoch limitiert. Somit besteht ein hoher Bedarf für neue Therapieansätze, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und bei Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität und/oder Symptomlast führen.

Derzeitige Therapieoptionen im Anwendungsgebiet

Für Patienten mit nicht-resezierbarem Tumor oder funktioneller Inoperabilität kommt als Erstlinientherapie eine palliative Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed zum Einsatz, sofern die Patienten abhängig von ihrem Allgemeinzustand für eine Platin-haltige Therapie geeignet sind [8, 10, 15, 16, 19]. Die Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed ist derzeit die einzige zugelassene Therapie zur Behandlung von Chemotherapie-naiven Patienten mit inoperablem malignen Pleuramesotheliom. Leitlinienübergreifend gilt diese Kombination als Standard-Erstlinientherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit für Patienten, die für eine Chemotherapie in Frage kommen [8, 10, 15, 16, 19]. Carboplatin stellt aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils eine Alternative zu Cisplatin bei älteren und/oder in schlechterem Allgemeinzustand befindlichen Patienten dar und wird im deutschen Versorgungsalltag breit eingesetzt [20]. Eine Phase III Studie (Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS)) zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil der Dreifachkombination aus Pemetrexed + Cisplatin mit dem antiangiogenetisch wirksamen Antikörper Bevacizumab im Vergleich zur Zweifachkombination aus Pemetrexed + Cisplatin in der Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren MPM, allerdings bei etwas höherer Toxizität [21]. Mit den genannten Therapien werden mediane Überlebenszeiten zwischen 12,1 Monaten (Pemetrexed + Cisplatin) und 18,8 Monaten (Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed) erreicht [21, 22]. Allerdings wurden in der MAPS-Studie nur Patienten bis 75 Jahre eingeschlossen, somit ist ein relevanter Anteil des Patientenkollektivs hier nicht repräsentiert. Die 5-Jahres-Überlebensraten in der MAPS-Studie lagen unter beiden Kombinationen unter 20 %.

Es besteht keine Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien zum Nutzen einer Radiotherapie in der palliativen Behandlung des MPM, und sie wird hauptsächlich zur palliativen Symptomkontrolle empfohlen [8, 10, 15, 16].

Seit vielen Jahren wurden keine neuen Therapieoptionen in dieser Indikation zugelassen, die Mortalitätsraten bleiben daher unverändert und der therapeutische Bedarf sehr hoch. Vor dem Hintergrund der schlechten Prognose und der Einschränkung, dass eine Platin-basierte Chemotherapie nicht für alle Patienten in Frage kommt, besteht die Notwendigkeit für eine Alternative zur Chemotherapie in der palliativen Situation.

Stellenwert von Nivolumab + Ipilimumab

Nivolumab + Ipilimumab ist zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem malignen Pleuramesotheliom indiziert [18].

Damit steht nun erstmals eine Immuntherapiekombination für diese Patientengruppe zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf in dieser Patientengruppe decken kann. Dies zeigen die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie CA209-743 (siehe [23] und Modul 4), die zur Zulassung von Nivolumab + Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet geführt haben.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien machen sich Nivolumab und Ipilimumab die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr zunutze, um Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören. Tumorzellen können eine Immunreaktion auslösen, u.a., weil sie zumeist Antigene tragen, die sich nicht auf gesunden körpereigenen Zellen finden. Das Immunsystem erkennt diese Antigene als körperfremd und greift sie an. Können Tumorzellen diesem Verteidigungssystem entgehen, indem sie das Immunsystem „ausbremsen“, kann Krebs entstehen. Über eine Inhibition des Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-Rezeptors erhält Nivolumab die Aktivierung der T-Zellen und kann somit die körpereigene T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen verstärken. In Kombination mit dem Immunonkologikum Ipilimumab (YERVOY®), das als Inhibitor des „cytotoxic T-lymphocyte antigen-4“ (anti-CTLA-4)-Antikörpers ebenfalls über eine Aktivierung des Immunsystems wirkt [24, 25], ist somit von einem sich ergänzenden komplementären Effekt auf die Immunantwort und die körpereigene Krebsabwehr auszugehen, welcher auf nicht redundanten Mechanismen beruht (siehe Modul 2).

In der Phase-III-Studie CA209-743 zeigte Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur Platin-basierten Kombinationschemotherapie (Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin) eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,74 (95 %-KI: 0,61; 0,89); $p = 0,002$). Unter Nivolumab + Ipilimumab wurde die mediane Überlebenszeit um 3,98 Monate verlängert und betrug 18,07 Monate gegenüber 14,09 Monate in der Kontrollgruppe. Ebenso zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptome Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten und Schmerz (gemessen mittels LCSS-Meso), des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS sowie der Lebensqualitätsskalen Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels LCSS-Meso). Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab + Ipilimumab ist dabei gut charakterisiert und beherrschbar (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2).

Eine Platin-basierte Kombinationstherapie kann aufgrund von Kontraindikationen, wie z. B. Nierenfunktionsstörungen oder Myelosuppression nicht bei allen Patienten eingesetzt werden [26, 27]. Ferner können dosisabhängig Nebenwirkungen von unterschiedlichem Schweregrad auftreten, die therapielimitierend sein können. Toxizitäten, wie die Störung der Knochenmarksfunktion mit zum Teil lebensbedrohlichen Infektionen oder Nierenversagen,

können eine erhebliche Einschränkung in der Lebensqualität für den Patienten bedeuten und zu Therapieabbrüchen und folglich verminderter Effektivität führen. Im Vergleich dazu zeigte sich in der Studie CA209-743 unter Nivolumab + Ipilimumab bezüglich der den ausschließlich vollständigen Therapieabbruch wegen UE berücksichtigenden Definition (Therapieabbruch beider Wirkstoffe im Nivolumab + Ipilimumab-Arm) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR = 0,669 (95 %-KI: 0,450; 0,994); p = 0,0450) bzw. kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Chemotherapie bezüglich Therapieabbrüchen wegen UE (Therapieabbruch entweder von Nivolumab + Ipilimumab oder von nur Ipilimumab; HR = 0,986 (95 %-KI: 0,687; 1,413); p = 0,9345) (siehe Modul 4).

Durch die positiven Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie CA209-743 sowohl beim Gesamtüberleben, als auch bei Morbidität und Lebensqualität sowie gleichzeitig gut charakterisiertem und beherrschbarem Nebenwirkungsprofil steht mit Nivolumab + Ipilimumab eine Therapie für Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in der Erstlinie mit beträchtlichen Vorteilen gegenüber der bisher gültigen Standardtherapie zur Verfügung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Entsprechend der aktuellen Publikation des RKI aus dem Jahr 2019 ist das Mesotheliom (klassifiziert durch ICD-10 C45 „Mesotheliom“) bei Frauen die seltenste und bei Männern die drittseltenste Krebsneuerkrankung in Deutschland [7]. Das maligne Mesotheliom ist folglich eine sehr seltene Tumorerkrankung [2].

Bundesweite epidemiologische Daten zum nicht-resezierbaren malignen Pleuramesotheliom (MPM) liegen für Deutschland nicht vor. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz (inkl. Prognose) im Anwendungsgebiet auf das maligne Mesotheliom in der Gesamtheit.

Die Hauptquelle zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz des malignen Mesothelioms in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI mit den aktuellen epidemiologischen Daten [5]. Für die Darstellung der aktuellen Inzidenz- und Prävalenzdaten und der darauf basierenden Berechnung der jeweiligen Prognose werden die aktuellen Zahlen der ZfKD-Datenbank genutzt [5]. Die deskriptive Darstellung der epidemiologischen Parameter einschließlich der Prognose für 2020 erfolgt basierend auf dem Bericht „Krebs in

Deutschland 2015/2016“ [7], der gemeinsam vom RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) herausgegeben wird.

Inzidenz des malignen Mesothelioms in Deutschland

Im Jahr 2017 lag die Zahl der Neuerkrankungen mit malignem Mesotheliom für Männer bei 1.298 und für Frauen bei 277, für beide Geschlechter zusammen bei 1.575 [5]. Für das Jahr 2020 prognostizierte das RKI in der Publikation „Krebs in Deutschland 2015/2016“ die Zahl der Neuerkrankungen für Männer mit 1.160 und für Frauen mit 320; das sind insgesamt 1.480 neu erkrankte Patienten [7].

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an (siehe Abbildung 1). Das Erkrankungsalter des malignen Mesothelioms lag im Jahr 2016 im Median bei 75 Jahren bei Männern und 74 Jahren bei Frauen [7].

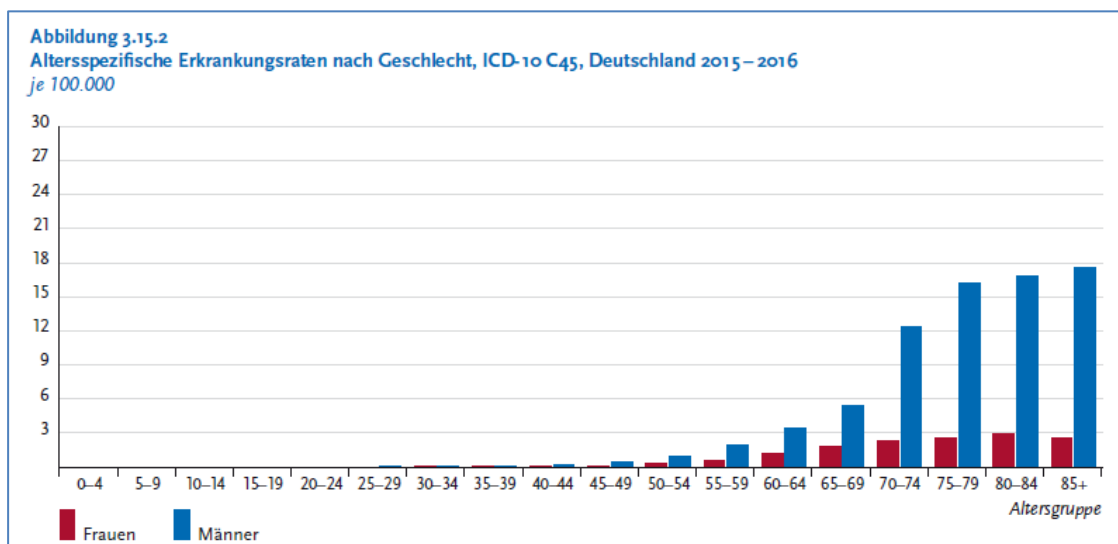


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für Mesotheliom (ICD-10 C45) in Deutschland, 2015–2016

Quelle: [7]

Nach dem Asbestverarbeitungsverbot in Deutschland vor über 20 Jahren ist bei Betrachtung der altersstandardisierten Erkrankungsrate (siehe Abbildung 4) inzwischen ein leichter Rückgang zu beobachten, wohingegen bei den Sterberaten (siehe Abbildung 4) kein klarer Trend festzustellen ist [7]. Bei Männern unter 75 Jahren gehen inzwischen die Erkrankungs- und Sterberaten deutlich zurück, in den höheren Altersgruppen steigen sie nicht mehr weiter an [7]. Die Höhe der Erkrankungsrate ist regional unterschiedlich. So zeigen sich u.a. an (ehemaligen) Standorten des Schiffbaus und teilweise auch der Stahlindustrie im Vergleich hohe Erkrankungsrate, wie beispielweise im Land Bremen und im Ruhrgebiet [7].

Die Entwicklung der Inzidenz des malignen Mesothelioms seit 2013 und die Prognose des RKI für 2020 wird in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz des malignen Mesothelioms für die Jahre 2014 bis 2020

Jahr	2014 ⁽¹⁾	2015 ⁽¹⁾	2016 ⁽¹⁾	2017 ⁽¹⁾	Prognose des RKI für 2020 ⁽²⁾
Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner					
Weiblich	0,8	0,9	0,8	0,7	0,8
Männlich	3,5	3,2	2,8	3,2	2,9
Inzidenz, Fallzahlen					
Weiblich	326	363	331	277	320
Männlich	1.370	1.303	1.144	1.298	1.160
Gesamt	1.696	1.666	1.475	1.575	1.480*
5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner					
Weiblich	1,4	1,4	1,4	1,4	-
Männlich	4,7	4,6	4,3	4,6	-
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
Weiblich	561	578	567	585	-
Männlich	1.856	1.861	1.767	1.871	-
Gesamt	2.417	2.439	2.334	2.456	-
RKI = Robert Koch-Institut; ZfKD = Zentrum für Krebsregisterdaten					
(1) Daten der ZfKD-Datenbank (Stand 2021)					
(2) Prognose aus der Publikation „Krebs in Deutschland 2015/2016“					
* Eigene Berechnung aus „männlich“ und „weiblich“					

Quellen: [5, 7]

Überleben von Patienten mit malignem Mesotheliom in Deutschland

Die absolute 10-Jahres-Überlebensrate beim malignen Mesotheliom für die Jahre 2015–2016 betrug für Männer 3 % und für Frauen 4 % (siehe Abbildung 2) und spiegelt die sehr schlechte Prognose wider [7].

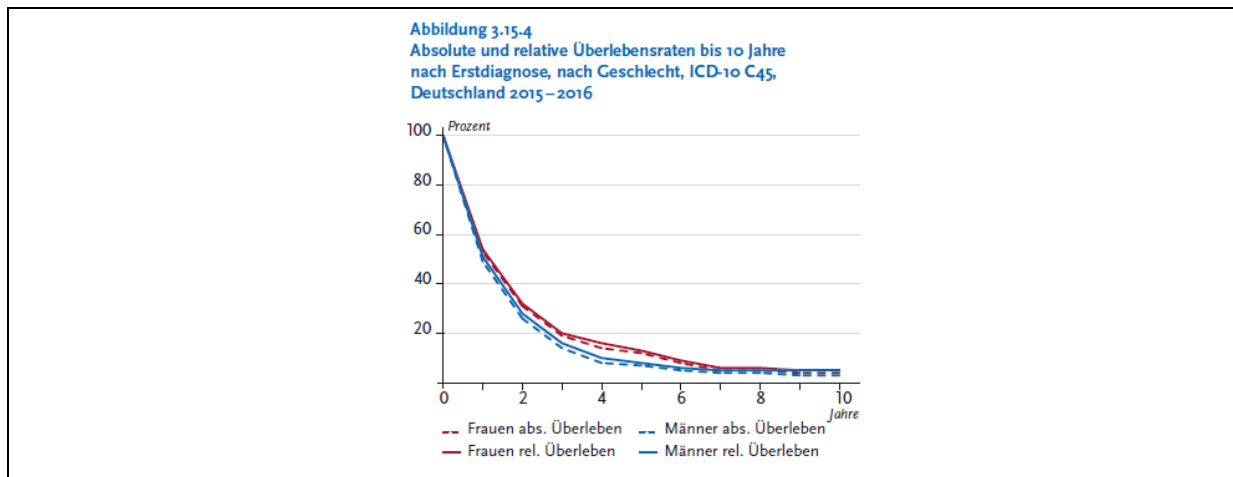


Abbildung 2: Absolute und relative 10-Jahres-Überlebensraten, 2015–2016

Quelle: [7]

Prävalenz des malignen Mesothelioms in Deutschland

Die 5-Jahres-Prävalenz des malignen Mesothelioms in Deutschland für das Jahr 2017 betrug bei Männern 1.871 und bei Frauen 585, somit insgesamt 2.456 [5]. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an malignem Mesotheliom erkrankt waren. Eine Prognose des RKI für das Jahr 2020 liegt für die 5-Jahres-Prävalenz im Gegensatz zur Inzidenz nicht vor [7]. Die Entwicklung der Prävalenz des malignen Mesothelioms seit 2013 wird in Tabelle 3-4 dargestellt.

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.

Maligne Pleuramesotheliome, welche einen Großteil der Mesotheliomerkrankungen ausmachen [2], werden als Signaltumore für eine Asbestexposition angesehen [28]. In der überwiegenden Zahl der Fälle trat die Asbestexposition am Arbeitsplatz auf [28]. Die durch Asbest verursachten Mesotheliome des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards sind unter der Berufskrankheitsnummer 4105 zusammengefasst [29] und ein Verdacht auf eine dieser Berufskrankheiten (BK) ist bei jedem Mesotheliom begründet [30]. In Deutschland ist

das maligne Mesotheliom die häufigste bösartige Tumorerkrankung, die beruflich verursacht wird [31].

Um eine Prognose für die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des malignen Mesothelioms in Deutschland abgeben zu können, ist somit die Betrachtung der Entwicklung des Asbestverbrauchs in Deutschland erforderlich. In Deutschland wurde bereits vor dem vollständigen Verbot der Herstellung, der Vermarktung sowie der Verwendung von Asbestprodukten von 1993 im Jahre 1979 Spritzasbest in der Bundesrepublik Deutschland und 1969 in der Deutschen Demokratischen Republik verboten [6]. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, zeigte sich seit 1980 entsprechend ein deutlicher Rückgang des Asbestverbrauchs in Deutschland.

Die Latenzzeit von der Exposition bis zur Erkrankungsmanifestation wird vom RKI im Mittel mit einer Spanne von 30 bis 50 Jahren angegeben [7]. Der Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Asbestverbrauchs in Deutschland und dem Verlauf/Anstieg von Mesotheliomerkrankungen (mit einer Latenzzeit von 20-60 Jahren) wird in Abbildung 3 dargestellt.

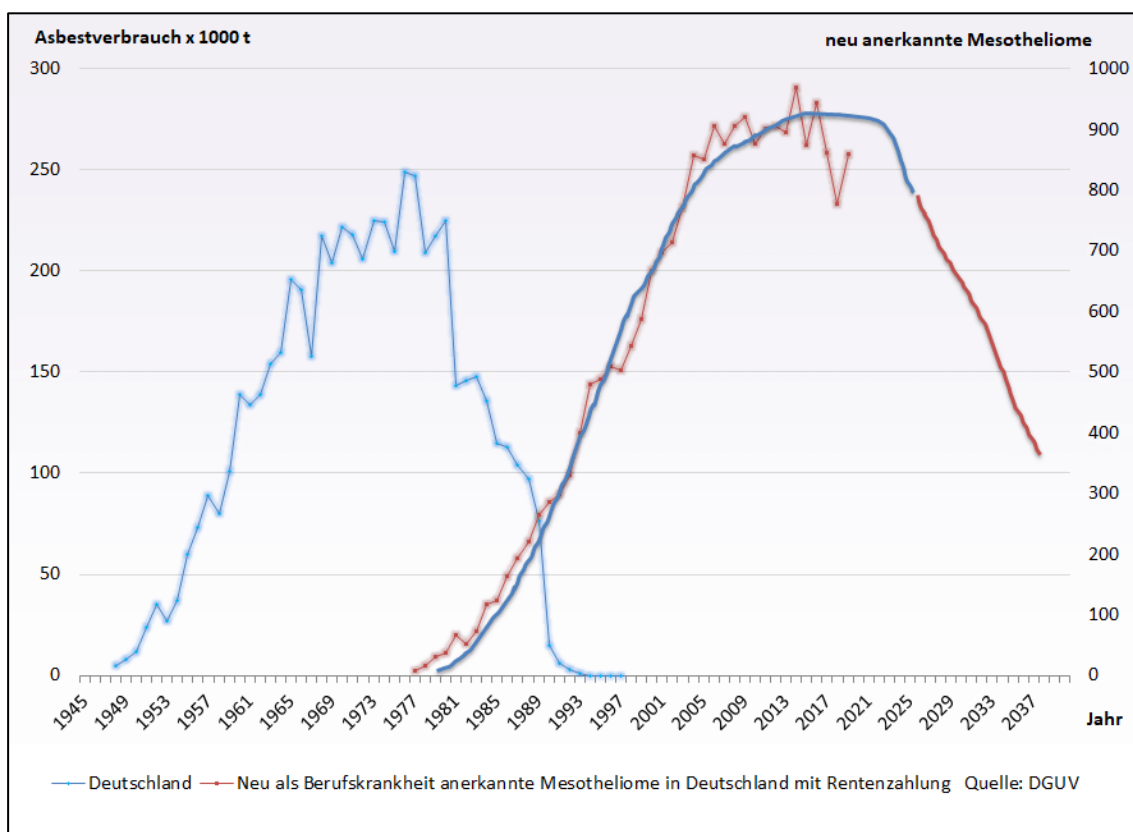


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen dem Asbestverbrauch und dem Verlauf/Anstieg der Mesotheliomerkrankungen in Deutschland (mit einer Latenzzeit von 20-60 Jahren)

Quelle: [31]

Basierend auf einer Latenzzeit von im Mittel 30 bis 50 Jahren und dem deutlichen Rückgang des Asbestverbrauchs in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts ist davon auszugehen, dass die Spitze der MPM-Neuerkrankungen bereits erreicht wurde. In der aktuellen europäischen Mesotheliom-Leitlinie wird ebenso beschrieben, dass das Erreichen der Inzidenzspitze in Westeuropa auf das Jahr 2020 geschätzt wurde und epidemiologische Daten diese Vorhersagen unterstützen [10]. Diesbezüglich wird die Publikation von Peto (1999) als Referenz ausgewiesen, in welcher die Mortalitätsspitze für Deutschland vor 2020 prognostiziert wird [32]. Auch das deutsche Mesotheliomregister beschreibt, dass in den Jahren 2010 – 2030 die höchste Inzidenz erwartet wird [31].

Die Entwicklung und Prognose der in der Publikation „Krebs in Deutschland 2015/2016“ dargestellten altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten (siehe Abbildung 4) und der absoluten Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle (siehe Abbildung 5) weisen ebenfalls insgesamt darauf hin, dass mit einem weiteren Anstieg nicht zu rechnen ist. In diesen Abbildungen deutet sich ein leichter Abwärtstrend bei den Männern an [7].

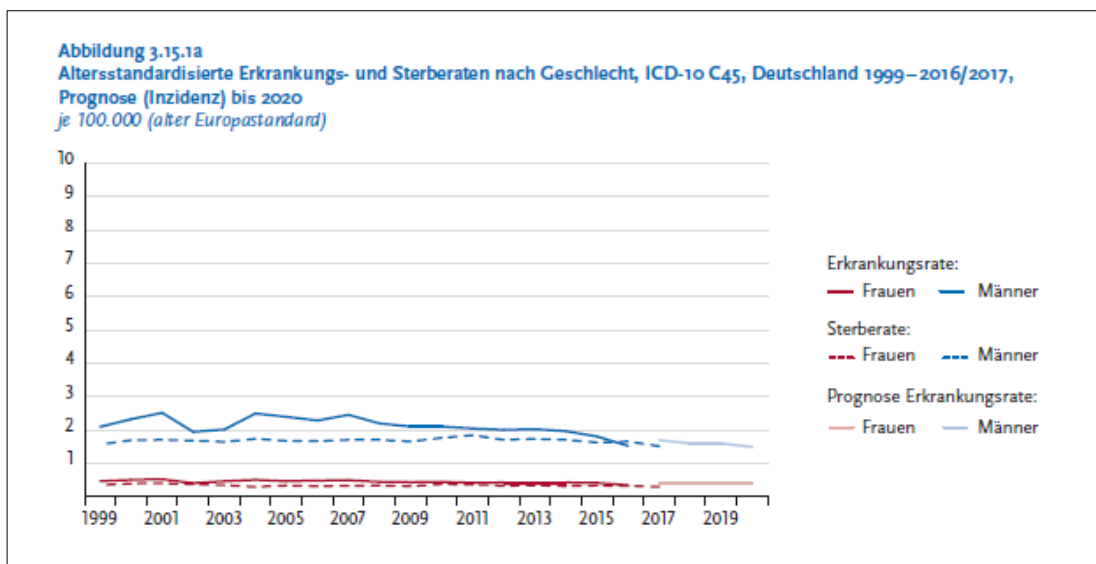


Abbildung 4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate nach Geschlecht

Quelle: [7]

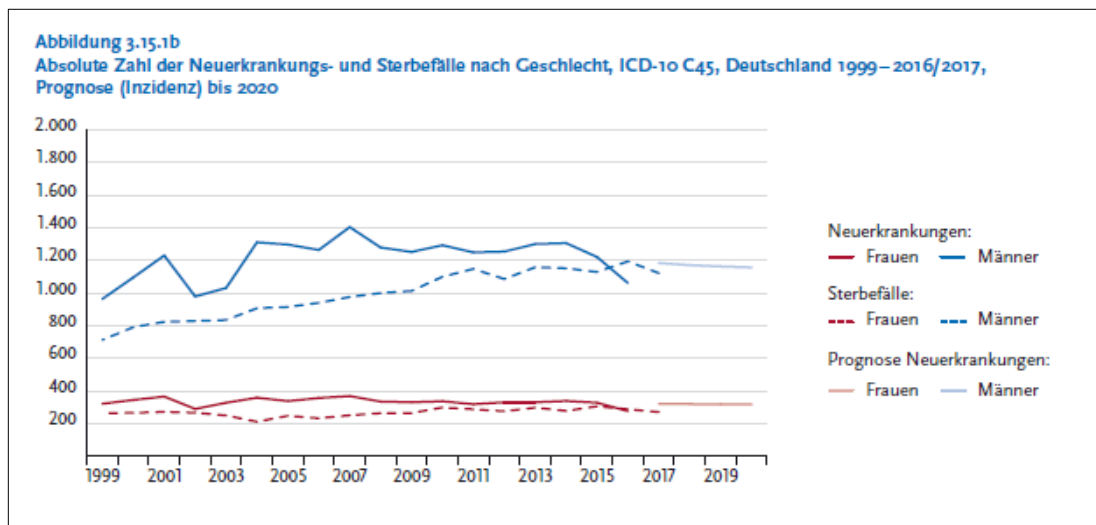


Abbildung 5: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht

Quelle: [7]

Die Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021 bis 2026 erfolgt in zwei Schritten. Zuerst werden die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten für diesen Zeitraum geschätzt. Dann werden diese Raten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert.

Für Frauen wird eine konstante rohe Inzidenz- und rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für die Jahre 2021 bis 2026 angenommen. Die Entwicklung dieser Raten bis zum Jahr 2017 ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Die rohe Inzidenzrate (immer pro 100.000 Einwohner angegeben) für Frauen betrug in den Jahren 2014 und 2016 0,8, im Jahr 2015 0,9 und im Jahr 2017 0,7 [5]. Der Mittelwert der rohen Inzidenzrate der Jahre 2014 bis 2017 von 0,8 wird vereinfachend für die Berechnung für die nächsten Jahre als konstant angenommen. Die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten (immer pro 100.000 Einwohner angegeben) für Frauen betragen in den Jahren 2014-2017 1,4 [5]. Der Mittelwert der rohen 5-Jahres-Prävalenzrate der Jahre 2014 bis 2017 von 1,4 wird vereinfachend für die Berechnung für die nächsten Jahre als konstant angenommen. Für die als konstant angenommenen rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenzrate kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Raten geringfügig ansteigen oder zurückgehen.

Für Männer wurden die rohen Inzidenzraten für die Jahre 2014 bis 2017 und die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2014 bis 2017 [5] (siehe Tabelle 3-4) mittels linearen Regressionsgleichungen auf die Jahre 2021 bis 2026 extrapoliert. Für die nächsten Jahre wird von einem weiteren Rückgang ausgegangen. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten ab dem Jahr 2014 verwendet [5]. Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe Inzidenzrate bzw. die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = -0,13x + 265,19$; ($R^2 = 0,3414$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Männer: $y = -0,06x + 125,48$; ($R^2 = 0,2$)

Auf Basis dieser Gleichungen ergeben sich die in Tabelle 3-5 aufgeführten rohen Raten für Männer. Diese lineare Extrapolation stellt eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass der angenommene Rückgang zu hoch oder zu niedrig ist. Insgesamt sind beide Prognosen mit großer Unsicherheit behaftet.

Zur Schätzung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021 bis 2026 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Dabei wurde die Variante 6 (G1-L2-W2) der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts verwendet [33]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des malignen Mesothelioms für die Jahre 2020 bis 2026

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Männlich	2,5	2,3	2,2	2,1	1,9	1,8
Inzidenz, Fallzahlen						
Weiblich	338	338	338	338	338	338
Männlich	1.014	962	909	855	801	747
Gesamt	1.352	1.300	1.247	1.193	1.139	1.085
5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Männlich	4,2	4,2	4,1	4,0	4,0	3,9
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Weiblich	592	592	592	592	592	591
Männlich	1.739	1.717	1.693	1.669	1.644	1.618
Gesamt	2.331	2.309	2.285	2.261	2.236	2.209
Die in der Tabelle berechneten Fallzahlen wurden mit den ungerundeten Raten berechnet						

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf [5, 33]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nivolumab + Ipilimumab	180	158
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Ableitung der Anzahl der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Patienten in der Zielpopulation wurden Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland und England und Daten der Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) und der Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) verwendet.

Da es sich bei vorliegend betrachteter Indikation um eine Berufskrankheit handeln kann, die dann im Zuständigkeitsbereich der gesetzlichen Unfallversicherung (GUV) liegt, ist die Anzahl der diesbezüglichen Patienten zu bestimmen. Diese ist für die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten entsprechend in Abzug zu bringen. Basierend auf den verfügbaren Daten der epidemiologischen Erhebungen für Deutschland und der GUV wurden für die Berechnung der GKV-Zielpopulation zwei Populationen gebildet:

1. RKI-Population

Die RKI-Population basiert auf den aktuellen epidemiologischen Daten (2017) für Patienten mit malignem Mesotheliom (C45), welche vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut ausgewiesen sind [5] (siehe auch Abschnitt 3.2.3).

2. GUV-Population

Berufskrankheiten fallen in den Zuständigkeitsbereich der gesetzlichen Unfallversicherungsträger: diese umfassen die gewerblichen Berufsgenossenschaften, die landwirtschaftliche Berufsgenossenschaft und die Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand [34]. Die Dachverbände der gewerblichen Berufsgenossenschaften und der Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand fusionierten im Jahr 2007 zur Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) [29].

Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patienten mit BK 4105, die in den Zuständigkeitsbereich der SVLFG fallen, bezieht sich die Argumentation bezüglich der GUV-Population ausschließlich auf die vorliegenden Daten/Informationen der DGUV. In die Berechnung werden die SVLFG-Patienten inkludiert.

Die GUV-Population basiert auf der Anzahl Patienten mit anerkannter BK 4105, welche von der DGUV und der SVLFG für das Jahr 2017 ausgewiesen wurden [29, 35].

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation werden die in den jeweiligen Statistiken des RKI bzw. der GUV enthaltenen Patientenzahlen des jeweils gleichen Jahres herangezogen. Dies wird nachfolgend begründet:

Bei Verdacht auf Vorliegen einer Berufskrankheit liegt u.a. eine Anzeigepflicht von Ärzten an den Unfallversicherungsträger oder die für den medizinischen Arbeitsschutz zuständige Stelle vor [36, 37]. Die Dauer bis zur ersten versicherungsrechtlichen Entscheidung im Zuge des Anerkennungsverfahrens für die BK 4105 wird im Jahr 2017 mit durchschnittlich 6,0 Monaten ausgewiesen, im Jahr 2018 mit 5,3 Monaten [38].

Aufgrund der Verpflichtung aller Bundesländer, die Daten der Landeskrebsregister jährlich ans RKI zu übermitteln [7] und der oben dargestellten Sachverhalte (Meldepflicht; Dauer bis zur ersten versicherungsrechtlichen Entscheidung) [36-38] wurde die Annahme getroffen, dass sich die im ZfKD berichteten inzidenten Fälle der RKI-Population mit den in der Statistik der DGUV ausgewiesenen Fälle zur anerkannten BK 4105 des gleichen Jahres überschneiden. Aus diesem Grund wurden sowohl für die RKI- als auch für die GUV-Population die Daten des Jahres 2017 herangezogen.

Ausgehend von der Anzahl der Patienten in den beiden Populationen wurde die Zielpopulation schrittweise entsprechend der Abbildung 6 berechnet [39]. Zuerst wurden die Anteile der Patienten für jeden Schritt in jeder Population ermittelt und diese dann jeweils auf die Anzahl der Patienten aus dem vorherigen Schritt übertragen (siehe auch Tabelle 3-10).

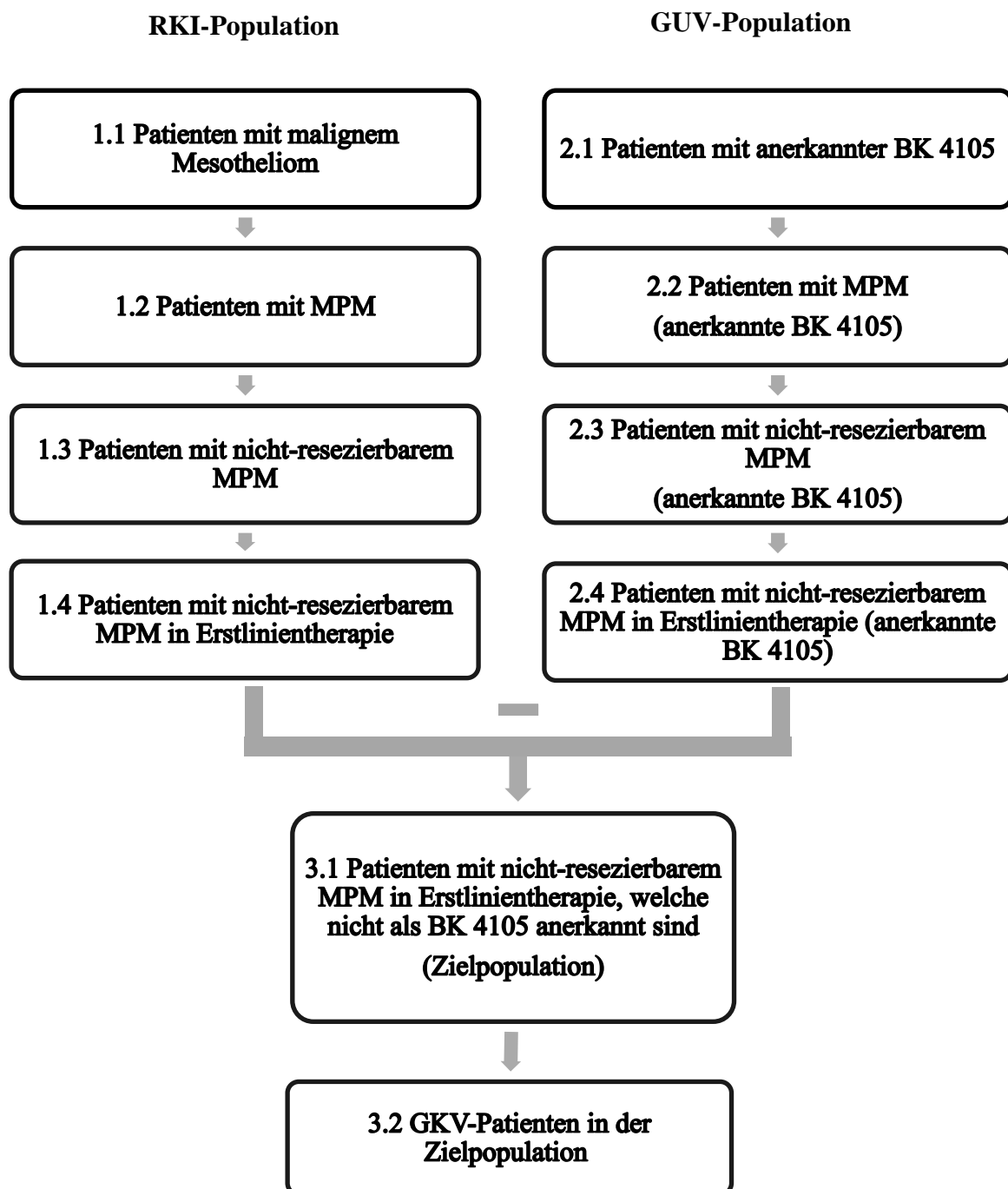


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

Quelle: Eigene Darstellung

BK 4105 = Berufskrankheit 4105 (durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards); GUV = Gesetzliche Unfallversicherung; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MPM = Malignes Pleuramesotheliom; RKI = Robert Koch-Institut

1. RKI-Population

1.1 Patienten mit malignem Mesotheliom

Für die Anzahl der Patienten mit malignem Mesotheliom wurde die Inzidenz des Jahres 2017 verwendet (siehe auch Abschnitt 3.2.3). Die Grundlage dieser Herangehensweise liegt in der Annahme, dass prävalente Patienten der Vorjahre bereits eine Therapie erhalten haben und somit für eine Erstlinientherapie nicht mehr in Frage kommen [40-43]. Der Sachverhalt, dass die Erkennung eines malignen Mesotheliom häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium erfolgt und somit ein kurativer Therapieansatz bei Diagnosestellung nicht mehr möglich ist, unterstützt diese Annahme [4]. Für die Anzahl der Patienten mit malignem Mesotheliom (C45) wurde somit die in Abschnitt 3.2.3 für das Jahr 2017 dargestellte Inzidenz von 1.575 Patienten (Männer: 1.298; Frauen: 277) als Ausgangswert für die Berechnung herangezogen [5].

1.2 Patienten mit malignem Pleuramesotheliom

Der Anteil der Patienten mit malignem Pleuramesotheliom (C45.0) an Patienten mit malignem Mesotheliom wurde mittels der Daten einer Registeranalyse bestimmt [44]. Die Registeranalyse basiert auf dem Datensatz des ZfKD von 7.547 (Männer: 5.989; Frauen: 1.558) malignen Mesotheliom-Patienten, welche zwischen 2009 und 2013 in Deutschland registriert wurden [44]. Die nicht näher bezeichneten Mesotheliome (C45.9) mit einem Anteil von 2,2 % (Männer: 2,0 %; Frauen: 3,0 %) wurden nicht berücksichtigt, wodurch sich ein Anteil von Patienten mit MPM von 90,8 % (Männer: 93,0 %; Frauen: 82,3 %) ergibt (siehe Tabelle 3-7). Dieser Wert stimmt im Wesentlichen mit dem auf der Homepage des deutschen Mesotheliomregisters der Ruhr-Universität Bochum ausgewiesenen Wert von ca. 90 % überein [2].

Tabelle 3-7: Anteil der Patienten mit malignem Pleuramesotheliom

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil MPM (%)
Lehnert et al. 2017	Registeranalyse 2009-2013 (Deutschland)	7.381 ⁽¹⁾ (gesamt)	Malignes Mesotheliom	90,8 % ⁽⁴⁾
		5.869 ⁽²⁾ (Männer)	Malignes Mesotheliom	93,0 % ⁽⁵⁾
		1.512 ⁽³⁾ (Frauen)	Malignes Mesotheliom	82,3% ⁽⁶⁾

C45.0 = Mesotheliom der Pleura; C45.1 = Mesotheliom des Peritoneums; C45.2 = Mesotheliom des Perikards; C45.7 = Mesotheliom sonstiger Lokalisationen; C45.9 = Mesotheliom, nicht näher bezeichnet; ICD = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems); MPM = Malignes Pleuramesotheliom; n = Anzahl der Patienten

(1) Anzahl der Patienten mit ICD10 C45.0, C45.1, C45.2 und C45.7.
Patienten mit ICD10 C45.9 wurden nicht berücksichtigt (Studienpopulation gesamt [n=7.547] abzüglich Patienten mit ICD10 C45.9 [n=166])

(2) Anzahl der männlichen Patienten mit ICD10 C45.0, C45.1, C45.2 und C45.7.
Patienten mit ICD10 C45.9 wurden nicht berücksichtigt (Studienpopulation männlich [n=5.989] abzüglich männlicher Patienten mit ICD10 C45.9 [n=120])

(3) Anzahl der weiblichen Patienten mit ICD10 C45.0, C45.1, C45.2 und C45.7.
Patienten mit ICD10 C45.9 wurden nicht berücksichtigt (Studienpopulation weiblich [n=1.558] abzüglich weiblicher Patienten mit ICD10 C45.9 [n=46])

(4) Der Anteil wurde aus dem folgenden Datensatz berechnet: Patienten mit ICD10 C45.0 [n=6.705] / Alle Patienten mit ICD10 C45.0, C45.1, C45.2 und C45.7 [n=7.381]. Patienten mit ICD10 C45.9 wurden nicht berücksichtigt

(5) Der Anteil wurde aus dem folgenden Datensatz berechnet: männliche Patienten mit ICD10 C45.0 [n=5.461] / Alle männlichen Patienten mit ICD10 C45.0, C45.1, C45.2 und C45.7 [n=5.869]. Patienten mit ICD10 C45.9 wurden nicht berücksichtigt

(6) Der Anteil wurde aus dem folgenden Datensatz berechnet: Patienten mit ICD10 C45.0 [n=1.244] / Alle Patienten mit ICD10 C45.0, C45.1, C45.2 und C45.7 [n=1.512]. Patienten mit ICD10 C45.9 wurden nicht berücksichtigt

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf [44]

1.3 Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom

Der Anteil (96,1 %) der Patienten mit nicht-resezierbarem MPM an Patienten mit MPM wurde mittels der Daten einer Krebsregisteranalyse (retrospektive Kohortenstudie) aus England, in welche alle neu diagnostizierten, erwachsenen MPM-Patienten (C45.0) eingeschlossen wurden, ermittelt [45], [data on file].

Tabelle 3-8: Anteil der Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil nicht-resezierbar (%)
Baas et al. 2020	Registeranalyse 2013-2018 (England)	9.453 ⁽¹⁾	MPM	96,1 % ⁽²⁾
<p>BSC = Best Supportive Care; MPM = Malignes Pleuramesotheliom; n = Anzahl der Patienten; RT = Radiotherapie; SACT = Systemische Krebstherapie (Systemic anticancer therapy)</p> <p>(1) Patienten in Initialtherapie, die einer Kategorie zugeordnet waren, die aufgrund unzureichender Patientenzahlen (Operation + RT + SACT [n < 6]; unbekannte Behandlung [n < 6]) nicht angezeigt wurden, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>(2) Der Anteil wurde wie folgt berechnet: Patienten in Initialtherapie mit nicht-reseziertem MPM (SACT + RT; alleinige SACT; alleinige RT; BSC) [n = 8.840] zuzüglich (ca.) 40 % der 613 resezierten Patienten in Initialtherapie (Operation + SACT; Operation (± RT)), die während der Studienperiode progredierte [n = 245] / Alle Patienten (SACT + RT; alleinige SACT; alleinige RT; BSC; Operation + SACT; Operation (± RT)) [n = 9.453]. Patienten in Initialtherapie, die einer Kategorie zugeordnet waren, die aufgrund unzureichender Patientenzahlen (Operation + RT + SACT [n < 6]; unbekannte Behandlung [n < 6]) nicht angezeigt wurden, wurden nicht berücksichtigt.</p>				

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf [45], [data on file]

1.4 Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie an Patienten mit nicht-resezierbarem MPM wurde ebenso die oben angeführte Registeranalyse aus England herangezogen [45], [data on file]. In dieser wird der Anteil der nicht-resezierten Patienten in Erstlinientherapie an Patienten mit nicht-reseziertem MPM in einer Höhe von 35,7 % ausgewiesen (siehe Tabelle 3-9). Dieser Anteil bezieht sich auf nicht-resezierte Patienten in Initialtherapie. Von den in Initialtherapie resezierten Patienten progredierte (ca.) 40 % während des Studienzeitraums und erhielten eine anschließende SACT (Erstlinie), wodurch sich insgesamt ein Anteil von 37,5 % Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinie ergibt.

Tabelle 3-9: Anteil der Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom
Erstlinie

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil nicht-resezierbar Erstlinie (%)
Baas et al. 2020	Registeranalyse 2013-2018 (England)	9.085 ⁽¹⁾	Nicht-resezierbares MPM	37,5 % ⁽²⁾
<p>BSC = Best Supportive Care; MPM = Malignes Pleuramesotheliom; n = Anzahl der Patienten; RT = Radiotherapie; SACT = Systemische Krebstherapie (Systemic anticancer therapy)</p> <p>(1) Patienten mit nicht-reseziertem MPM in Initialtherapie (SACT + RT; alleinige SACT; alleinige RT; BSC) [n = 8.840] zuzüglich (ca.) 40 % der 613 resezierten Patienten in Initialtherapie (Operation + SACT; Operation (± RT)), die während der Studienperiode progredierte [n = 245]. Patienten in Initialtherapie, die einer Kategorie zugeordnet waren, die aufgrund unzureichender Patientenzahlen (Operation + RT + SACT [n < 6]; unbekanntes Behandlung [n < 6]) nicht angezeigt wurden, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>(2) Der Anteil wurde wie folgt berechnet: Patienten mit nicht-reseziertem MPM in Erstlinientherapie (als Initialtherapie) [n = 3.159] zuzüglich (ca.) 40 % der 613 resezierten Patienten in Initialtherapie (Operation + SACT; Operation (± RT)), die während des Studienzeitraums progredierte und eine anschließende SACT (Erstlinie) erhielten [n = 245] / Patienten mit nicht-reseziertem MPM in Initialtherapie (SACT + RT; alleinige SACT; alleinige RT; BSC) [n = 8.840] zuzüglich (ca.) 40 % der 613 resezierten Patienten in Initialtherapie (Operation + SACT; Operation (± RT)), die während der Studienperiode progredierte [n = 245]</p>				

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf [45], [data on file]

2. GUV-Population

2.1 Patienten mit anerkannter BK 4105

Die Berufskrankheitsnummer 4105 umfasst die durch Asbest verursachten Mesotheliome des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards [29]. Für die Anzahl der Patienten mit BK 4105 wurden die 967 Patienten mit anerkannter BK 4105 für das Jahr 2017 (DGUV: 961 Patienten; SVLFG: 6) als Ausgangswert für die Berechnung herangezogen [29, 35]. Bei den anerkannten Fällen der BK 4105 handelt es sich um jene Fälle, die mit Verdacht auf BK 4105 angezeigt wurden und bei denen dann in einem Feststellungsverfahren bestätigt wurde, dass diese Berufskrankheit tatsächlich vorliegt [29]. Aktuelle Erkenntnisse darüber, wie viele der Fälle mit BK 4105 auf Grund einer Folgeentscheidung nach Ablehnung anerkannt wurden und ob diese nachgerückten anerkannten Fälle mit BK 4105 dann regelhaft noch in der entsprechenden Statistik des gleichen Jahres enthalten sind, liegen nicht vor. Auch wenn eine daraus mögliche resultierende Überschätzung der Anzahl der GKV-Patienten aus diesem Grund nicht ausgeschlossen werden kann, wird für die weiteren Berechnungen die Annahme getroffen, dass sich die Anzahl dieser nachgerückten Fälle über die Jahre hinweg in der Statistik der anerkannten BK 4105 nivelliert.

2.2 Patienten mit malignem Pleuramesotheliom (anerkannte BK 4105)

In der Dokumentation des Berufskrankheiten-Geschehens der anerkannten BK in Deutschland über beruflich verursachte Krebserkrankungen im Zeitraum 1978 bis 2010 wurden unter den 15.192 Krebserkrankungen bei BK 4105 14.693 Pleuramesotheliome ausgewiesen [46]. Dies entspricht einem Anteil von 96,7 %. Dieser Wert könnte für den Anteil der MPM an allen Patienten mit BK 4105 leicht überschätzt sein, da unter der BK 4105 auch „Gutartige Neubildung des mesothelialen Gewebes, hier: Mesotheliales Gewebe der Pleura“ (D19.0) eingeschlossen sind [36]. Nachdem benigne Pleuramesotheliome insgesamt sehr selten auftreten [47], wird davon ausgegangen, dass der basierend auf den Daten der DGUV berechnete Wert von 96,7 % auch auf die Gesamtheit der BK 4105 übertragen werden kann und die resultierende Population den Patienten mit MPM entspricht. Von einer relevanten Unterschätzung der Anzahl der GKV-Patienten ist nicht auszugehen.

2.3 Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom (anerkannte BK 4105)

Für Patienten mit der Berufskrankheit Pleuramesotheliom liegen keine Auswertungen bezüglich des Anteils der Nicht-Resezierbarkeit vor. Aus diesem Grund wird für die Berechnung der Patienten mit nicht-resezierbarem MPM (anerkannte BK 4105) der gleiche Anteil (96,1 %) wie für die entsprechende Berechnung in der RKI-Population herangezogen, unter der Annahme, dass sich die Populationen diesbezüglich nicht unterscheiden.

2.4 Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie (anerkannte BK 4105)

Für Patienten mit der Berufskrankheit Pleuramesotheliom liegen keine Auswertungen bezüglich des Anteils der Nicht-Resezierbarkeit in Erstlinientherapie vor. Aus diesem Grund wird für die Berechnung der Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie (anerkannte BK 4105) der gleiche Anteil (37,5 %) wie für die entsprechende Berechnung in der RKI-Population herangezogen, unter der Annahme, dass sich die Populationen diesbezüglich nicht unterscheiden.

3. Zielpopulation

3.1 Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie, welche nicht als BK 4105 anerkannt sind (Zielpopulation)

Der G-BA führt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch aus, dass es plausibel erscheint, „Patienten, deren Pleuramesotheliom als anerkannte Berufskrankheit über die gesetzliche Unfallversicherung abgerechnet wird“ nicht in die GKV-Zielpopulation miteinzubeziehen [48]. Ebenso führt der G-BA aus, dass es für die Berechnung sachgerecht sein kann, den Anteil der

„Patienten, bei denen ein Ursachenzusammenhang zu einer den Unfallversicherungsschutz begründenden Tätigkeit unklar ist“ in die GKV-Zielpopulation miteinzubeziehen [48].

Für Patienten, bei denen ein Ursachenzusammenhang unklar ist, konnten keine Daten ermittelt werden. Aus diesem Grund wurden nur diejenigen Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinie der GUV-Population von den entsprechenden Fällen der RKI-Population in Abzug gebracht, bei denen eine anerkannte BK 4105 vorlag. Dieser Sachverhalt impliziert eine mögliche Überschätzung der GKV-Zielpopulation, da etwaige Fälle mit unklarem Ursachenzusammenhang nicht berücksichtigt werden konnten. Eine diesbezügliche mögliche Überschätzung ist allerdings als wenig relevant einzustufen, da maligne Pleuramesotheliome als Signaltumore für eine Asbestexposition angesehen werden und bei der überwiegenden Zahl der Fälle die Asbestexposition am Arbeitsplatz auftrat [28]. Insgesamt ist in Deutschland das maligne Mesotheliom die häufigste bösartige Tumorerkrankung, die beruflich verursacht wird [31].

3.2. GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde von einem Anteil von 87,8 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 73.052.555 GKV-Versicherten im Jahr 2019 laut Übersicht des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) [49] und den aktuellsten Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.12.2019 (83.166.711) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes [50].

Ableitung der Zielpopulation

Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Mesotheliom und den ermittelten Anteilen für die einzelnen Rechenschritte wurde die Anzahl Patienten in der Zielpopulation ermittelt (siehe Tabelle 3-10). Es ergibt sich eine GKV-Zielpopulation für Nivolumab + Ipilimumab in Höhe von 158 Patienten.

Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Nr.	Population	Anzahl Patienten	Anteil	Anteil von Nr.
1.	RKI-Population			
1.1	Patienten mit malignem Mesotheliom	1.575		n.a.
1.1a	Männer	1.298		n.a.
1.1b	Frauen	277		n.a.
1.2	Patienten mit MPM	1.435		
1.2a	Männer	1.207	93,0 %	1.1a
1.2b	Frauen	228	82,3 %	1.1b
1.3	Patienten mit nicht-resezierbarem MPM	1.379	96,1 %	1.2
1.4	Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie	517	37,5 %	1.3
2.	GUV-Population			
2.1	Patienten mit anerkannter BK 4105	967		
2.2	Patienten mit MPM (anerkannte BK 4105)	935	96,7 %	2.1
2.3	Patienten mit nicht-resezierbarem MPM (anerkannte BK 4105)	899	96,1 %	2.2
2.4	Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie (anerkannte BK 4105)	337	37,5 %	2.3
3.	Zielpopulation			
3.1	Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie, welche nicht als BK 4105 anerkannt sind (Zielpopulation) ¹	180		n.a.
3.2	GKV-Patienten in der Zielpopulation	158	87,8 %	3.1
<p>BK = Berufskrankheit; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; GUV = Gesetzliche Unfallversicherung; Min = Minimum; Max = Maximum; MPM = Malignes Pleuramesotheliom; RKI = Robert Koch-Institut</p> <p>(1) GUV-Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie (anerkannte BK 4105) (2.4) werden von den Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie aus der RKI-Population (1.4) abgezogen.</p>				

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf [5, 29, 35, 44-46, 49, 50], [data on file]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie	beträchtlich	158
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MPM = Malignes Pleuramesotheliom			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Anhand der Inzidenz des malignen Mesothelioms und weiterer relevanter Informationen (siehe Abschnitt 3.2.4) wurde die Anzahl erwachsener Patienten in der GKV ermittelt (siehe Tabelle 3-10).

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der ZVT liegt für das gesamte Anwendungsgebiet vor (Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Informationsbeschaffung für Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3 und 3.2.4

Um Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation zu erhalten, wurden im Wesentlichen gezielte Internet-, Leitlinien- und Literaturrecherchen durchgeführt.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden Tabelle 3-10 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 dieses Dossiers entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017. Adresse: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?_blob=publicationFile. Aufgerufen am: 21.04.2021.
2. Ruhr-Universität Bochum. Mesotheliome 2021. Adresse: <https://www.pathologie-bochum.de/mesotheliome.html>. Aufgerufen am: 21.04.2021.
3. Universitätsklinikum Jena. Rezidivierende (wiederkehrende) Pleuraergüsse. 2021. Adresse: <https://www.uniklinikum-jena.de/htchirurgie/Thoraxchirurgie/Pleuraerg%C3%BCsse.html>. Aufgerufen am: 27.05.2021.

4. Ruhr-Universität Bochum. Mesotheliomdiagnose. 2021. Adresse: <https://www.pathologie-bochum.de/mesotheliomdiagnose.html>. Aufgerufen am: 20.04.2021.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Datenstand: 16.03.2021. 2021. Adresse: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_nod_e.html. Aufgerufen am: 16.04.2021.
6. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Nationales Asbest Profil Deutschland. 2020. Adresse: https://www.baua.de/DE/Angebote/Publicationen/Berichte/Gd80-3.pdf?__blob=publicationFile&v=7. Aufgerufen am: 21.04.2021.
7. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. Adresse: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publicationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 21.04.2021.
8. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v31-9.
9. Neumann V, Löseke S, Nowak D, Herth FJ, Tannapfel A. Malignant pleural mesothelioma: incidence, etiology, diagnosis, treatment, and occupational health. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(18):319-26.
10. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2020;55(6):1900953.
11. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for management of Malignant Pleural Mesothelioma. *European Respiratory Journal*. 2010;35(3):479-95.
12. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *European Respiratory Review*. 2016;25(142):472-86.
13. Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink H, Harris C. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004.
14. Huber R. Mesotheliom. 0000. Adresse: https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medicin/mesotheliom?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_506. Aufgerufen am: 21.04.2021.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021. 2021. Adresse: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf. Aufgerufen am: 20.04.2021.
16. Kindler HL, Ismaila N, III SGA, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(13):1343-73.
17. Henderson DW, Reid G, Kao SC, van Zandwijk N, Klebe S. Challenges and controversies in the diagnosis of malignant mesothelioma: Part 2. Malignant mesothelioma subtypes, pleural synovial sarcoma, molecular and prognostic aspects of mesothelioma, BAP1, aquaporin-1 and microRNA. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):854-61.

18. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. OPDIVO® 10 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2021. 2021. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 08.06.2021.
19. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, De Fonseka D, Edey A, Edwards J, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2018;73:i1-i30.
20. Reinmuth N. Statement zum Stellenwert von Carboplatin + Pemetrexed beim inoperablen malignen Pleuramesotheliom. Data on file. 2019.
21. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;387(10026):1405-14.
22. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2636-44.
23. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10272):375-86.
24. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98-106.
25. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juni 2021. 2021. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 08.06.2021.
26. TEVA GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2017. 2017. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 21.04.2021.
27. medac. Fachinformation Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2020. 2020. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 21.04.2021.
28. Karabin-Kehl B, Harth V, Preisser AM. Epidemiologie und arbeitsmedizinische Aspekte des Pleuramesothelioms. *Pneumologie*. 2013;67(04):209-18.
29. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). DGUV-Statistiken für die Praxis 2018. Aktuelle Zahlen und Zeitreihen der gewerblichen Berufsgenossenschaften und Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand. 2019. Adresse: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3673>. Aufgerufen am: 21.04.2021.
30. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Merkblatt zu BK-Nr. 4105. Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards. Merkblatt für die ärztliche Untersuchung. 1993. Adresse: https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-4105.pdf?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 21.04.2021.
31. Ruhr-Universität Bochum. Mesotheliome und Asbest 2021. Adresse: <https://www.pathologie-bochum.de/mesotheliome-und-asbest.html>. Aufgerufen am: 21.04.2021.
32. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *British journal of cancer*. 1999;79(3-4):666-72.

33. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 -. 2019. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf;jsessionid=70D3B7F69DA5F2D1F105A3B4A55E83D0.internet711?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 21.04.2021.
34. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS). Was sind Berufskrankheiten? 2021. Adresse: <https://www.bmas.de/DE/Soziales/Gesetzliche-Unfallversicherung/Berufskrankheiten/berufskrankheiten-art.html#docd16940c9-9423-4248-977c-8%E2%80%A6>. Aufgerufen am: 05.05.2021.
35. Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG). Unfallversicherung. Geschäftsergebnisse UG1 2017. 2017. Adresse: https://cdn.svlfg.de/fiona8-blobs/public/svlfgonpremiseproduction/3f455fe7e9c1a107/a7b70e763936/UG1L2017_.pdf. Aufgerufen am: 07.05.2021.
36. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). BK 4105. 2021. Adresse: https://www.dguv.de/bk-info/icd-10-kapitel/kapitel_02/bk4105/index.jsp. Aufgerufen am: 05.05.2021.
37. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Siebtes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Unfallversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 7. August 1996, BGBl. I S. 1254). § 202 Anzeigepflicht von Ärzten bei Berufskrankheiten. 2021. Adresse: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_7/_202.html. Aufgerufen am: 05.05.2021.
38. Deutscher Bundestag. Drucksache 19/14456. Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Beate Müller-Gemmeke, Markus Kurth, Corinna Rüffer, weiterer Abgeordneter und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN – Drucksache 19/13411 – Berufskrankheiten ausgelöst durch Asbest. 2019. Adresse: <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/19/144/1914456.pdf>. Aufgerufen am: 05.05.2021.
39. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation; data on file. 2021.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). Vom 3. August 2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). Vom 17. Januar 2019. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016. Adresse:

- https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf. Aufgerufen am: 05.05.2021.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2507/2018-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-369.pdf. Aufgerufen am: 05.05.2021.
 44. Lehnert M, Kraywinkel K, Heinze E, Wiethege T, Johnen G, Fiebig J, et al. Incidence of malignant mesothelioma in Germany 2009-2013. *Cancer Causes Control*. 2017;28(2):97-105.
 45. Baas P, Daumont M, Lacoïn L, Penrod J, Carroll R, Tanna N, et al. Treatment patterns and outcomes in malignant pleural mesothelioma in England: a nationwide CAS registry analysis from the I-O Optimise initiative. Poster 1909P. Presented at the ESMO Virtual Congress 2020: September 19–21. 2020.
 46. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). Dokumentation des Berufskrankheiten-Geschehens in Deutschland. Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2010 anerkannten Berufskrankheiten. 2012. Adresse: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/2562>. Aufgerufen am: 05.05.2021.
 47. Klinikum Esslingen GmbH. Thoraxchirurgie. Tumore der Brustwand und des Rippenfells (Pleuratumore, Pleuramesotheliom). 2021. Adresse: <https://www.klinikum-esslingen.de/kliniken-und-zentren/gefaess-und-thoraxchirurgie/medizinische-schwerpunkte/thoraxchirurgie/tumore-der-brustwand-und-des-rippenfells-pleuratumore-pleuramesotheliom/>. Aufgerufen am: 05.05.2021.
 48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-164. Datum des Gesprächs: 17.10.2019. 2019.
 49. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 14. April 2020. 2020. Adresse: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf. Aufgerufen am: 05.05.2021.
 50. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). 2020. Adresse: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:39194774D>. Aufgerufen am: 05.05.2021.

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 3-12 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 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 360 mg parenteral	17,4	1
+ Ipilimumab		Zyklen: alle 6 Wochen 1 x 1 mg/kg KG parenteral	8,7	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pemetrexed + Cisplatin				
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
Pemetrexed + Cisplatin + Bevacizumab				
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	6	1
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	6	1
+ Bevacizumab (Kombinationstherapie für 6 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie)		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 15 mg/kg KG parenteral	17,4 (6 + 11,4)	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Pemetrexed + Carboplatin				
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
+ Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 400 mg/qm KOF parenteral	17,4	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; mg = Milligramm; qm = Quadratmeter				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vorgehensweise

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA „eine Therapie nach Maßgabe des Arztes“ [1] festgelegt. Neben dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab + Ipilimumab [2] ist im Anwendungsgebiet nur die Kombination der Chemotherapeutika Pemetrexed und Cisplatin zugelassen [3].

Basierend auf Leitlinienempfehlungen erachtet der G-BA neben der Kombinationstherapie Pemetrexed + Cisplatin, die Kombinationstherapien bestehend aus Pemetrexed + Carboplatin und Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed als geeignete Komparatoren einer klinischen Studie [1]. Somit wurden zur Quantifizierung der Kosten der zunächst unspezifischen zweckmäßigen Vergleichstherapie „eine Therapie nach Maßgabe des Arztes“ [1] die oben genannten drei Therapieregime herangezogen.

Pemetrexed + Carboplatin und Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Zudem finden sich keine anwendungsgebiet-bezogenen Angaben in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [4]. Daher wurden Dosierungsangaben zu den infrage kommenden Therapieregimen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch der aktuellen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie [5] entnommen. Auch in der aktuellen europäischen Mesotheliom-Leitlinie werden die Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt [6].

Behandlungsmodus

Tabelle 3-12 weist für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM die Angaben zu den Behandlungsmodi der zu bewertenden Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien aus. Diese Angaben wurden den jeweiligen Fachinformationen [2, 3] bzw. der NCCN-Leitlinie entnommen [5].

Die NCCN-Leitlinie empfiehlt für die Kombinationstherapie Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed die Gabe von Pemetrexed 500 mg/qm, Cisplatin 75 mg/qm und Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen für 6 Zyklen gefolgt von einer Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie bis zur Krankheitsprogression [5]. Die Empfehlung der NCCN-Leitlinie basiert auf der randomisierten Phase III-Studie MAPS [7].

Für die Kombinationstherapie Pemetrexed + Carboplatin empfiehlt die NCCN-Leitlinie die Gabe von Pemetrexed 500 mg/qm und Carboplatin in einer Dosierung von $AUC = 5 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ ($AUC 5$) alle 3 Wochen für 6 Zyklen [5]. Der Einsatz dieser Kombinationstherapie wurde in drei Phase II-Studien untersucht [8-10]. Im Rahmen einer Expanded Access Studie konnte die gleiche Wirksamkeit von Pemetrexed + Cisplatin und Pemetrexed + Carboplatin bei chemo-naiven Patienten mit inoperablem MPM festgestellt werden [11]. Ebenso zeigten sich in der für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie CA209-743 (Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin; siehe Modul 4) keine relevanten Unterschiede beim Gesamtüberleben in Bezug auf die eingesetzte Platinkomponente [12]. Laut Spruchpraxis des G-BA wird eine Dosierung von $AUC = 5 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ ($AUC 5$) mit einer Dosierung von 400 mg/qm KOF (entspricht 760 mg) gleichgesetzt [13].

Für Nivolumab und Ipilimumab sowie für die drei ZVT wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt [14, 15].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab			
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 360 mg parenteral	17,4
+ Ipilimumab		Zyklen: alle 6 Wochen 1 x 1 mg/kg KG parenteral	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pemetrexed + Cisplatin			
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	17,4
Pemetrexed + Cisplatin + Bevacizumab			
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	6
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	6
+ Bevacizumab (Kombinationstherapie für 6 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie)		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 15 mg/kg KG parenteral	17,4 (6 + 11,4)
Pemetrexed + Carboplatin			
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	17,4
+ Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 400 mg/qm KOF parenteral	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; mg = Milligramm; qm = Quadratmeter			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht- resezierbarem malignem Pleura- mesotheliom in	17,4	360 mg (dafür 4 x 40 mg OPDIVO® DFL + 2 x 100 mg OPDIVO® DFL)	6.264 mg (Nivolumab 69,6 DFL à 40 mg + 34,8 DFL à 100 mg)
+ Ipilimumab	Erstlinientherapie	8,7	100 mg (1 mg/kg KG: entspricht 77 mg; dafür 2 x 50 mg YERVOY® DFL)	870 mg (Ipilimumab 17,4 DFL à 50 mg)

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

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pemetrexed + Cisplatin				
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	17,4	1.000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 950 mg; dafür 2 x 500 mg ALIMTA® DFL)	17.400 mg (Pemetrexed 34,8 DFL à 500 mg)
+ Cisplatin		17,4	150 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 142,5 mg; dafür 1 x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	2.610 mg (Cisplatin 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 100 mg)
Pemetrexed + Cisplatin + Bevacizumab				
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	6	1.000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 950 mg; dafür 2 x 500 mg ALIMTA® DFL)	6.000 mg (Pemetrexed 12 DFL à 500 mg)
+ Cisplatin		6	150 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 142,5 mg; dafür 1 x 50 mg Cisplatin NeoCorp DFL + 1 x 100 mg Cisplatin NeoCorp DFL)	900 mg (Cisplatin 6 DFL à 50 mg + 6 DFL à 100 mg)
+ Bevacizumab (Kombinationstherapie für 6 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie)		17,4 (6 + 11,4)	1.200 mg (15 mg/kg KG: entspricht 1155 mg; dafür 3 x 400 mg Aybintio Organon DFL)	20.880 mg (Bevacizumab 52,2 DFL à 400 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pemetrexed + Carboplatin				
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	17,4	1.000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 950 mg; dafür 2 x 500 mg ALIMTA® DFL)	17.400 mg (Pemetrexed 34,8 DFL à 500 mg)
+ Carboplatin		17,4	800 mg (400 mg/qm KOF: entspricht 760 mg; dafür 1 x 50 mg Carboplatin Kabi DFL + 1 x 150 mg Carboplatin Kabi DFL + 1 x 600 mg Carboplatin Kabi DFL)	13.920 mg (Carboplatin 17,4 DFL à 50 mg + 17,4 DFL à 150 mg + 17,4 DFL à 600 mg)
DFL = Durchstechflasche; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; qm = Quadratmeter				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren für die Kombinationstherapien Nivolumab + Ipilimumab und Pemetrexed + Cisplatin die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen dieser Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr [2, 3]. Für die Kombinationstherapien Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed und Pemetrexed + Carboplatin war die Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die Angaben zur Dosierung in der NCCN-Leitlinie [5] bzw. entsprechend der Vorgehensweise des G-BA in der frühen Nutzenbewertung in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet bei Carboplatin [13] und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag. Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA wurden für die Berechnungen der Chemotherapien (Infusionslösungen)

ausschließlich Packungen verwendet, die jeweils 1 Durchstechflasche des entsprechenden Wirkstoffs in der jeweiligen Wirkstärke enthalten [16].

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet [17]. Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 77,0 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois [18] die durchschnittliche Körperoberfläche mit 1,90 m² berechnet:

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

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

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen [19].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

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

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

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ipilimumab

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

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

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Für die drei Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Pemetrexed + Cisplatin; Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed; Pemetrexed + Carboplatin) sind die jeweiligen Verbräuche pro Wirkstoff-Gabe gleich und die Jahresdurchschnittsverbräuche hängen nur von der unterschiedlichen Zyklenanzahl ab: 6 Zyklen Cisplatin + Pemetrexed und 17,4 Zyklen Bevacizumab für das Therapieregime Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed (Kombinations-

therapie für 6 Zyklen, gefolgt von 11,4 Zyklen Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie) und 17,4 Zyklen für die Therapieregime Pemetrexed + Cisplatin und Pemetrexed + Carboplatin. Daher werden die Verbräuche der zweckmäßigen Vergleichstherapien zusammenfassend nach Wirkstoff beschrieben unter Angabe der unterschiedlichen Jahresdurchschnittsverbräuche für das zu bewertende Arzneimittel bzw. die ZVT.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin

Für die Kombinationstherapie Pemetrexed + Cisplatin wird Cisplatin entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 3 Wochen in der für die Kombinationstherapie mit Pemetrexed empfohlenen Dosierung von 75 mg/qm KOF (entspricht 142,5 mg) eingesetzt [3]. Für die Kombinationstherapie Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed wird Cisplatin gemäß Empfehlung der NCCN-Leitlinie in der für die Kombinationstherapie mit Pemetrexed und Bevacizumab empfohlenen Dosierung von 75 mg/qm KOF (entspricht 142,5 mg) eingesetzt [5]. Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 1 Durchstechflasche zu 100 mg einzusetzen.

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

- Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed (6 Zyklen): 6 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 6 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 900 mg Cisplatin pro Jahr)
- Pemetrexed + Cisplatin (17,4 Zyklen): 17,4 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 17,4 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 2.610 mg Cisplatin pro Jahr)

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carboplatin

Carboplatin wird gemäß Empfehlung der NCCN-Leitlinie für die Kombinationstherapie Pemetrexed + Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5 alle 3 Wochen eingesetzt [5]. Basierend auf der Spruchpraxis des G-BA wird eine Dosierung von AUC 5 mit einer Dosierung von 400 mg/qm KOF (entspricht 760 mg) gleichgesetzt [13].

Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 1 Durchstechflasche zu 150 mg plus 1 Durchstechflasche zu 600 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 17,4 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 17,4 Durchstechflaschen zu 150 mg plus 17,4 Durchstechflaschen zu 600 mg (entspricht 13.920 mg Carboplatin pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pemetrexed

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

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

- Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed (6 Zyklen): 12 Durchstechflaschen zu 500 mg (entspricht 6.000 mg Pemetrexed pro Jahr)
- Pemetrexed + Cisplatin (17,4 Zyklen): 34,8 Durchstechflaschen zu 500 mg (entspricht 17.400 mg Pemetrexed pro Jahr)

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Bevacizumab

Bevacizumab wird gemäß Empfehlung der NCCN-Leitlinie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht in der Kombinationstherapie mit Pemetrexed und Cisplatin (6 Zyklen) eingesetzt, gefolgt von einer Bevacizumab-Monotherapie mit der gleichen Dosierung [5]. Je Behandlungstag sind 3 Durchstechflaschen zu 400 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 52,2 Durchstechflaschen zu 400 mg (entspricht 20.880 mg Bevacizumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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
<i>Zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab</i>		
Nivolumab (OPDIVO®)	544,32 €; 40 mg; DFL	513,02 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 29,53 € ⁽²⁾]
	1.344,24 €; 100 mg; DFL	1.268,66 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 73,81 € ⁽²⁾]
+ Ipilimumab (YERVOY®)	3.849,07 €; 50 mg; DFL	3.630,76 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 216,54 € ⁽²⁾]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
<i>Pemetrexed + Cisplatin</i>		
Pemetrexed (ALIMTA®)	2.533,30 €; 500 mg; DFL	2.152,12 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 379,41 € ⁽²⁾]
+ Cisplatin (Cisplatin NeoCorp)	47,46 €; 50 mg; DFL	41,08 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 4,61 € ⁽²⁾]
	83,86 €; 100 mg; DFL	72,87 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 9,22 € ⁽²⁾]
<i>Pemetrexed + Cisplatin + Bevacizumab</i>		
Pemetrexed (ALIMTA®)	2.533,30 €; 500 mg; DFL	2.152,12 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 379,41 € ⁽²⁾]
+ Cisplatin (Cisplatin NeoCorp)	47,46 €; 50 mg; DFL	41,08 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 4,61 € ⁽²⁾]
	83,86 €; 100 mg; DFL	72,87 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 9,22 € ⁽²⁾]
+ Bevacizumab (Aybintio Organon)	1.553,06 €; 400 mg; DFL	1.465,87 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 85,42 € ⁽²⁾]
(Kombinationstherapie für 6 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie)		
<i>Pemetrexed + Carboplatin</i>		
Pemetrexed (ALIMTA®)	2.533,30 €; 500 mg; DFL	2.152,12 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 379,41 € ⁽²⁾]
+ Carboplatin (Carboplatin Kabi)	34,38 €; 50 mg; DFL	31,50 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 1,11 € ⁽²⁾]
	82,79 €; 150 mg; DFL	77,62 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 3,40 € ⁽²⁾]
	300,57 €; 600 mg; DFL	285,06 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 13,74 € ⁽²⁾]
DFL = Durchstechflasche; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mg = Milligramm; SGB = Sozialgesetzbuch		

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
(1) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (2) Rabatt nach § 130a SGB V		
Stand Lauer-Taxe: 15.04.2021		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-15 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 15.04.2021 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO® InfoSystem) der ausgewählten Packungen [20]. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Bei einer Kombination von mehreren Wirkstärken wurden die Handelsformen von demjenigen pU ausgewählt, von dem die Kombination am günstigsten ist. Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA wurden für die Berechnung der Chemotherapien (Infusionslösungen) ausschließlich Packungen verwendet, die jeweils 1 Durchstechflasche des entsprechenden Wirkstoffs in der jeweiligen Wirkstärke enthalten [16]. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

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

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

In die in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen werden, sind auf Basis der frühen Nutzenbewertung verhandelte Rabatte nach § 130b SGB V bereits eingerechnet. Alle angegebenen Apothekenabgabepreise sind inkl. 19 % MwSt.

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Die Apothekenabgabepreise für Nivolumab (OPDIVO®) mit den Wirkstärken 40 mg bzw. 100 mg betragen 544,32 € bzw. 1344,24 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 513,02 € bzw. 1268,66 €.

Angaben zu den Kosten von Ipilimumab

Der Apothekenabgabepreis für Ipilimumab (YERVOY®) mit der Wirkstärke 50 mg beträgt 3.849,07 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 3.630,76 €.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin

Die Apothekenabgabepreise für Cisplatin (Cisplatin NeoCorp) mit den Wirkstärken 50 mg bzw. 100 mg betragen 47,46 € bzw. 83,86 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 41,08 € bzw. 72,87 €.

Angaben zu den Kosten von Carboplatin

Die Apothekenabgabepreise für Carboplatin (Carboplatin Kabi) mit den Wirkstärken 50 mg, 150 mg bzw. 600 mg betragen 34,38 €, 82,79 € bzw. 300,57 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 31,50 €, 77,62 € bzw. 285,06 €.

Angaben zu den Kosten von Pemetrexed

Der Apothekenabgabepreis für Pemetrexed (ALIMTA®) mit der Wirkstärke 500 mg beträgt 2.533,30 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 2.152,12 €.

Angaben zu den Kosten von Bevacizumab

Der Apothekenabgabepreis für Bevacizumab (Aybintio Organon) mit der Wirkstärke 400 mg beträgt 1.553,06 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 1.465,87 €.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	17,4	1.235,40 €
+ Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	8,7	617,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pemetrexed + Cisplatin					
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
Pemetrexed + Cisplatin + Bevacizumab					
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	6	486,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	6	486,00 €
+ Bevacizumab (Kombinationstherapie für 6 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	17,4 (6 + 11,4)	1.235,40
<i>Pemetrexed + Carboplatin</i>					
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
+ Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung					

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert (u.a. [16, 21-24]).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

„Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“ [22].

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation i.d.R. eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet [16, 21-24].

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 3-17 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 3-17: 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 bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab				
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom	entfällt	entfällt	entfällt
+ Ipilimumab		entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pemetrexed + Cisplatin				
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Prämedikation/ Begleitmedikation ⁽¹⁾ : Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure 350 – 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	3 x pro Zyklus kontinuierlich 1 x vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann nach jedem 3. Zyklus	52,2 365 6
+ Cisplatin		Begleitmedikation ⁽²⁾ : <u>Antiemese</u> <u>Akute Phase</u> <u>(Tag 1 des Zyklus)</u> 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1 x/Tag, i.v.) NK ₁ -RA (Aprepitant 125 mg/Tag) Dexamethason 12 mg/Tag, oral <u>Verzögerte Phase</u> <u>(Tag 2 – 4 des Zyklus)</u> Aprepitant 80 mg/Tag, Tag 2 – 3 Dexamethason 8 mg/Tag, oral	1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 2 x pro Zyklus 3 x pro Zyklus	17,4 17,4 17,4 34,8 52,2

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
		<u>Begleitmedikation⁽³⁾:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag <u>Prädiagnostik⁽⁴⁾:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus	17,4 17,4 17,4
<i>Pemetrexed + Cisplatin + Bevacizumab</i>				
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Prämedikation/ Begleitmedikation ⁽¹⁾ : Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure 350 – 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	3 x pro Zyklus kontinuierlich 1 x vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann nach jedem 3. Zyklus	18 126 3
+ Cisplatin		<u>Begleitmedikation⁽²⁾:</u> <u>Antiemese</u> <u>Akute Phase</u> <u>(Tag 1 des Zyklus)</u> 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1 x/Tag, i.v.) NK ₁ -RA (Aprepitant 125 mg/Tag) Dexamethason 12 mg/Tag, oral <u>Verzögerte Phase</u> <u>(Tag 2 – 4 des Zyklus)</u> Aprepitant 80 mg/Tag, Tag 2 – 3 Dexamethason 8 mg/Tag, oral	1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 2 x pro Zyklus 3 x pro Zyklus	6 6 6 12 18

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
		<u>Begleitmedikation⁽³⁾</u> : Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1 x pro Zyklus	6
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag	1 x pro Zyklus	6
		<u>Prädiagnostik⁽⁴⁾</u> : Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1 x pro Zyklus	6
+ Bevacizumab (Kombinationstherapie für 6 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie)		entfällt	entfällt	entfällt
<i>Pemetrexed + Carboplatin</i>				
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Prämedikation/ Begleitmedikation ⁽¹⁾ : Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	3 x pro Zyklus	52,2
		Folsäure 350 – 1.000 µg/Tag, oral	kontinuierlich	365
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	1 x vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann nach jedem 3. Zyklus	6
+ Carboplatin		entfällt	entfällt	entfällt
<p>5-HT₃ = 5-Hydroxytryptamin 3; EBM =Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-Lsg. = Infusionslösung; i.m. = intramuskulär; i.v. = intravenös; µg = Mikrogramm; mg = Milligramm; NK₁ = Neurokinin 1; RA = Rezeptorantagonist</p> <p>(1) Prämedikation lt. Beschluss des G-BA zu Osimertinib [22] (2) Antiemetische Begleitmedikation für hoch emetogene Therapie laut Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie [25], der frühen Nutzenbewertung von Rolapitant [26] und der Fachinformation von Aprepitant [27] (3) Begleitmedikation lt. Fachinformation Cisplatin NeoCorp [28] (4) Prädiagnostik lt. Fachinformation Cisplatin NeoCorp [28]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Pemetrexed

Laut Fachinformation ist bei der Therapie mit Pemetrexed eine Prämedikation/Begleitmedikation mit Corticosteroiden z. B. Dexamethason 4 mg oral (2-mal täglich), Folsäure 350 – 1.000µg/Tag, oral und Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m. erforderlich [3]. Die Kosten werden entsprechend der frühen Nutzenbewertung von Osimertinib berechnet [22]. Es ergeben sich pro Zyklus 3 Behandlungstage mit einer Dexamethason-Begleitmedikation und 21 Behandlungstage (kontinuierliche Behandlung) mit einer Folsäure-Begleitmedikation. Für diese beiden Wirkstoffe und für Vitamin B12 (Gabe vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem 3. Behandlungszyklus) sind die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr abhängig von der Zyklenanzahl.

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Cisplatin

Antiemese

Laut Fachinformation ist bei der Verabreichung von Cisplatin auf eine ausreichende antiemetische Therapie, am besten mit Serotonin-Rezeptorantagonisten (5-HT₃-Rezeptorantagonisten) mit oder ohne Dexamethason zu achten [29]. Der G-BA bestätigt, dass in der klinischen Praxis vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert ist. BMS nimmt zur Kenntnis, dass der G-BA die Kosten für die Antiemese nicht beziffert, da aus seiner Sicht in der Fachinformation von Cisplatin keine konkretisierenden Angaben hierzu gemacht werden [16]. Ausgehend von der dargestellten Information aus der Fachinformation lassen sich unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten aus Sicht von BMS hinreichend konkrete Angaben zur Bestimmung der Kosten machen.

Die S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten stuft die Therapie mit Cisplatin als hoch emetogen ein [25]. Dafür empfiehlt die Leitlinie folgendes antiemetisches Begleitmedikationsschema: In der aktiven Phase die Kombination aus einem NK₁-Rezeptorantagonisten, einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason sowie in der verzögerten Phase Dexamethason und dem NK₁-Rezeptorantagonist Aprepitant, falls dieser in der akuten Phase gegeben wurde.

Die Kosten der Antiemese wurden entsprechend dem G-BA Beschluss zum NK₁-Rezeptorantagonisten Rolapitant berechnet: Das insgesamt günstigste antiemetische Begleitmedikationsschema für 1 Zyklus wurde ausgewählt. Es wurden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die Kosten für die Antiemese bei der Gabe von Cisplatin in den beiden

Therapieregimen der zweckmäßigen Vergleichstherapien Pemetrexed + Cisplatin und Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed ergaben sich aus der entsprechenden Zyklusanzahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen war [26, 30]. Weiterhin wurden die Behandlungsschemata aus den Fachinformationen der NK₁-Rezeptorantagonisten entnommen. Im Falle der Kombination mit den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron oder Granisetron wurde zur Darstellung eines Kostenbereichs jeweils das minimale (günstigste) und das entsprechende maximale (kostenintensivste) Therapieschema ermittelt, wobei sowohl intravenöse als auch orale Darreichungsformen berücksichtigt wurden. Bei Kombinationen mit dem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Palonosetron ergab sich nur ein Therapieschema [26].

Folgendes antiemetisches Begleitmedikationsschema ist insgesamt am günstigsten: Die Kombination aus dem NK₁-Rezeptorantagonisten Aprepitant, dem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Granisetron (1 mg i.v.) und Dexamethason, gefolgt von Aprepitant und Dexamethason in der verzögerten Phase:

- Akute Phase (Tag 1 des Zyklus):
 - 125 mg Aprepitant [27]
 - Standarddosis des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Unter den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ist Granisetron 1 mg i.v. am günstigsten. Das kostenintensivste i.v.-Therapieschema von Granisetron ist 3 mg. Mittels dieser beiden Therapieschemata wird der Kostenbereich für den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten dargestellt.
 - 12 mg Dexamethason oral
- Verzögerte Phase (Tag 2 – 4 des Zyklus)
 - 80 mg Aprepitant 1-mal pro Tag am Tag 2 und 3
 - 8 mg Dexamethason oral 1-mal pro Tag.

Für Dexamethason in der akuten und verzögerten Phase wurden entsprechend dem G-BA Beschluss zu Rolapitant die Präparate mit 8 mg herangezogen. Die Tabletten sind teilbar. Die Packungen mit 10, 20 und 100 Tabletten von DEXAMETHASON JENAPHARM (8 mg) wurden als günstigste und therapiegerechte Packung bzw. Packungsgrößenkombination inkl. Verwurf angesetzt [26, 31].

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

Hydrierung und forcierte Diurese

Vor und nach der Anwendung von Cisplatin sind eine Hydrierung mit 3 – 4,4 l physiologischer Kochsalzlösung und eine forcierte Diurese mittels intravenöser Gabe von 37,5 g Mannitol als 10%-ige Lösung (375 ml 10%-iger Mannitol-Lösung) vorgesehen [28]. Es ergibt sich 1 Behandlungstag mit einer Mannitol- bzw. Natriumchlorid-Begleitmedikation pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl.

Tonschwellenaudiometrische Untersuchung

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin ist eine sorgfältige Untersuchung des Gehörorgans (inkl. Audiogramm) sowohl vor Behandlungsbeginn als auch vor jedem therapeutischen Wiederholungskurs nötig [28]. Es ergibt sich 1 Untersuchungstag mit einer Tonschwellenaudiometrischen Prädiagnostik pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl.

Weitere zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt [16, 21-24, 32-34].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Cisplatin für ZVT Pemetrexed + Cisplatin + Bevacizumab (6 Zyklen): <u>Begleitmedikation: Antiemese⁽¹⁾</u> <u>Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2 – 4 des Zyklus) Phase</u> 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) ⁽²⁾ NK ₁ -RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2 – 3) ⁽³⁾	100,10 € – 119,99 € (16,54 € – 31,08 € plus 39,93 € plus
Dexamethason 12 mg/Tag, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2 – 4 ⁽⁴⁾ Cisplatin für ZVT Pemetrexed + Cisplatin (17,4 Zyklen): <u>Begleitmedikation: Antiemese⁽¹⁾</u> <u>Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2 – 4 des Zyklus) Phase</u> 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) ⁽²⁾ NK ₁ -RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2 – 3) ⁽³⁾ Dexamethason 12 mg/Tag, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2 – 4 ⁽⁴⁾ * Unabhängig von der Zyklenanzahl: <u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag ⁽⁵⁾ Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag ⁽⁶⁾ <u>Prädiagnostik:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	8,52 €) plus * 93,43 € – 108,80 € (11,40 € – 21,44 € plus 39,93 € plus 6,97 €) plus * 9,11 € plus 9,77 € – 15,11 € plus 16,24 €
Pemetrexed <u>Prämedikation/ Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral ⁽⁷⁾ Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag, oral ⁽⁸⁾ Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m. ⁽⁹⁾	2,50 € – 2,63 € (1,55 € plus 0,13 € – 0,26 € plus 0,82 €)
5-HT ₃ = 5-Hydroxytryptamin 3; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g = Gramm; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; i.m. = intramuskulär; Inf.-Lsg. = Infusionslösung; i.v. = intravenös; µg = Mikrogramm; mg = Milligramm; NK ₁ = Neurokinin 1; RA = Rezeptorantagonist; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie	
(1) Die Kosten der Antiemese wurden entsprechend dem G-BA Beschluss zum NK ₁ -Rezeptorantagonisten Rolapitant berechnet: Es wurden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die Kosten für die zwei Therapieregime (in Kombination mit Pemetrexed, in Kombination mit Pemetrexed und Bevacizumab) ergaben sich aus der entsprechenden Zyklusanzahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen war [26, 30]. Somit wurden die Kosten pro Leistung durch Division der GKV-Kosten der günstigsten benötigten Packung(en) pro Jahr durch die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ermittelt.	
(2) Folgende Arzneimittel werden herangezogen: Granisetron B.Braun 1 mg/ml Injektionslösung zur Herstellung einer Infusionslösung, 5x 1 ml: Apothekenabgabepreis: 54,85 €, Festbetrag: 54,85 €, GKV-Kosten: 49,61 €; Granisetron B.Braun 1 mg/ml Injektionslösung zur Herstellung einer Infusionslösung 5x 3 ml: Apothekenabgabepreis: 102,23 €, Festbetrag: 102,23 €, GKV-Kosten: 93,25 € Abhängig von der Zyklenanzahl werden folgende Packungsgrößenkombinationen pro Jahr benötigt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ZVT (6 Zyklen): 2 Packungen 5 x 1 ml bis 2 Packungen 5 x 3 ml ▪ ZVT (17,4 Zyklen): 4 Packungen 5 x 1 ml bis 4 Packungen 5 x 3 ml 	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
(3) Aprepilor 3 Hartkapseln zu 125 mg und 80 mg: Apothekenabgabepreis: 43,23 €, GKV-Kosten: 39,93 €	
(4) Folgende Arzneimittel werden herangezogen: DEXAMETHASON JENAPHARM 100 Tabletten zu 8 mg: Apothekenabgabepreis: 123,13 €, Festbetrag: 123,13 €, GKV-Kosten: 121,36 €, DEXAMETHASON JENAPHARM 20 Tabletten zu 8 mg: Apothekenabgabepreis: 32,76 €, Festbetrag: 33,02 €, GKV-Kosten: 31,25 € und DEXAMETHASON JENAPHARM 10 Tabletten zu 8 mg: Apothekenabgabepreis: 21,79 €, Festbetrag: 21,79 €, GKV-Kosten: 19,85 €. Abhängig von der Zyklenanzahl werden folgende Packungsgrößenkombinationen pro Jahr benötigt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ZVT (6 Zyklen): 1 x 10 Tabletten und 1 x 20 Tabletten ▪ ZVT (17,4 Zyklen): 1 x 100 Tabletten 	
(5) 10%-ige Mannitol Serumwerk Bernburg 10 Infusionslösungen zu 500 ml: Apothekenabgabepreis: 106,22 €, GKV-Kosten: 91,10 €.	
(6) ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung DEMO Pharmaceuticals 10 Infusionslösungen zu 500 ml: Apothekenabgabepreis: 22,72 €, GKV-Kosten: 20,89 €. ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung DEMO Pharmaceuticals 10 Infusionslösungen zu 1.000 ml: Apothekenabgabepreis: 35,47 €, GKV-Kosten: 32,58 €. Je Behandlungstag sind drei Infusionslösungen zu 1.000 ml bis vier Infusionslösungen zu 1.000 ml plus eine Infusionslösung zu 500 ml einzusetzen.	
(7) DEXAMETHASON TAD 100 Tabletten zu 4 mg: Apothekenabgabepreis: 79,27 €, Festbetrag: 79,27 €, GKV-Kosten: 77,50 €.	
(8) FOLVERLAN 100 Tabletten zu 0,4 mg: Apothekenabgabepreis: 16,21 €, GKV-Kosten: 13,02 €. Je Behandlungstag sind 1 - 2 Tabletten zu 0,4 mg einzusetzen.	
(9) VITAMIN B12 1.000 µg Inject JENAPHARM 5 Ampullen: Apothekenabgabepreis: 4,49 €, Festbetrag: 4,49 €, GKV-Kosten: 4,12 €.	
Stand Lauer-Taxe: 15.04.2021 [20]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Beim Vorliegen von Festbeträgen für Arzneimittel wurden für die weiteren Berechnungen diejenigen Arzneimittel herangezogen, deren Apothekenabgabepreise den jeweiligen Festbetrag darstellen und die laut Lauer-Taxe den höchsten Herstellerrabatt aufwiesen. Der tatsächliche Herstellerrabatt laut Lauer-Taxe wurde verwendet. Dabei ergab sich ein Sonderfall: Für Dexamethason 8 mg wurden für die Antiemese die Packungsgrößen 10, 20 (für 6 Zyklen) und 100 Stück (für 17,4 Zyklen) benötigt. Der Apothekenabgabepreis der 20 Stück-Packung des ausgewählten pharmazeutischen Unternehmers (pU) liegt unter dem Festbetrag. Für diese Packungsgröße wurden die Kosten durch Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Festbetrag berechnet.

Für die Tonschwellenaudiometrische Untersuchung, die bei einer Therapie mit Cisplatin notwendig ist, kann gemäß EBM 09320 ein Betrag von 16,24 € abgerechnet werden [35].

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab			
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	entfällt	entfällt
+ Ipilimumab		entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pemetrexed + Cisplatin			
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	<u>Prämedikation/ Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure 350 – 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	133,38 € – 180,90 €
+ Cisplatin		<u>Begleitmedikation:</u> Antiemese ⁽¹⁾ <u>Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2 – 4 des Zyklus) Phase</u> 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) NK ₁ -RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2 – 3) Dexamethason 12 mg/Tag, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2 – 4	1.625,64 € – 1.893,20 €

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
		<u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag Prädiagnostik: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	
<i>Pemetrexed + Cisplatin + Bevacizumab</i>			
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	<u>Prämedikation/ Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	46,78 € – 63,18 €
+ Cisplatin		<u>Begleitmedikation:</u> Antiemese ⁽¹⁾ <u>Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2 – 4 des Zyklus) Phase</u> 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) NK ₁ -RA (Aprepitant 125 mg/Tag, Tag 1; 80 mg/Tag, Tag 2 – 3) Dexamethason 12 mg/Tag, Tag 1; 8 mg/Tag, Tag 2 – 4 <u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag Prädiagnostik: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	600,61 € – 719,96 €

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
+ Bevacizumab (Kombinationstherapie für 6 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie)		Entfällt	
Pemetrexed + Carboplatin			
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	<u>Prämedikation/ Begleitmedikation:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure 350 – 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	133,38 € – 180,90 €
+ Carboplatin		Entfällt	
<p>5-HT₃ = 5-Hydroxytryptamin 3; EBM =Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g = Gramm; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; i.m. = intramuskulär; Inf.-Lsg. = Infusionslösung; i.v. = intravenös; µg = Mikrogramm; mg = Milligramm; NK₁ = Neurokinin 1; RA = Rezeptorantagonist; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>(1) Die Kosten der Antiemese wurden entsprechend dem G-BA Beschluss zum NK₁-Rezeptorantagonisten Rolapitant berechnet. Details dazu: siehe vorherige Tabelle.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertende Therapie: Nivolumab + Ipilimumab					
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleura-mesotheliom in Erstlinientherapie	143.030,78 € Nivolumab: 79.855,56 € Ipilimumab: 63.175,22 €		1.853,10 € Nivolumab: 1.235,40 € Ipilimumab: 617,70 €	144.883,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pemetrexed + Cisplatin					
Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleura-mesotheliom in Erstlinientherapie	76.876,51 € Pemetrexed: 74.893,78 € Cisplatin: 1.982,73 €	1.759,02 € – 2.074,10 € Pemetrexed: 133,38 € – 180,90 € Cisplatin: 1.625,64 € – 1.893,20 €	2.818,80 € Pemetrexed: 1.409,40 € Cisplatin: 1.409,40 €	81.454,33 € – 81.769,41 €
Pemetrexed + Cisplatin + Bevacizumab					
Pemetrexed + Cisplatin + Bevacizumab (Kombinationstherapie für 6 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleura-mesotheliom in Erstlinientherapie	103.027,55 € Pemetrexed: 25.825,44 € Cisplatin: 683,70 € Bevacizumab: 76.518,41 €	647,39 € – 783,14 € Pemetrexed: 46,78 € – 63,18 € Cisplatin: 600,61 € – 719,96 €	2.207,40 € Pemetrexed: 486,00 € Cisplatin: 486,00 € Bevacizumab: 1.235,40 €	105.882,34 € – 106.018,09 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Pemetrexed + Carboplatin					
Pemetrexed + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	81.752,51 € Pemetrexed: 74.893,78 € Carboplatin: 6.858,73 €	133,38 € – 180,90 € Pemetrexed: 133,38 € – 180,90 €	2.818,80 € Pemetrexed: 1.409,40 € Carboplatin: 1.409,40 €	84.704,69 € – 84.752,21 €
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Für Patienten mit nicht-resezierbarem MPM stellt eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed die Standard-Erstlinientherapie dar (siehe Abschnitt 3.2.2). Mit Nivolumab + Ipilimumab wurde erstmals eine Kombination von zwei Immunonkologika in der vorliegend betrachteten Indikation MPM in Deutschland zugelassen. Nivolumab + Ipilimumab ist dem bisherigen Standard im Anwendungsgebiet (platinbasierte Chemotherapie) bezüglich Gesamtüberleben, Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität überlegen (siehe Abschnitt 3.2.2 sowie Modul 4). Aufgrund der sehr guten Daten für Nivolumab + Ipilimumab ist davon auszugehen, dass viele Patienten diese Therapieoption mit erhöhter Chance auf Langzeitüberleben erhalten werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der künftige Einsatz von Nivolumab + Ipilimumab durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Es liegen keine belastbaren Daten dazu vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben,

jedoch ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die im Versorgungsalltag Nivolumab + Ipilimumab erhalten werden, geringer sein wird als die geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4).

Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren auf den Versorgungsanteil von Nivolumab + Ipilimumab dargestellt.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

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

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung des Patienten gegen die Immuntherapie mit Nivolumab + Ipilimumab, insbesondere wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsspektrums oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

In den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab sind als Kontraindikationen lediglich „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile“ angegeben [2, 36]. Es wird davon ausgegangen, dass aufgrund dieser Einschränkungen nur sehr wenige Patienten keine Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab erhalten werden.

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab + Ipilimumab im Anwendungsgebiet konnten bislang ausschließlich aus der Zulassungsstudie gewonnen werden. Eine Übersicht der Abbruchraten ist der Tabelle 3-21 zu entnehmen.

Tabelle 3-21: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab + Ipilimumab

Studie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Therapieabbruch unter Nivolumab + Ipilimumab wegen UE
CA209-743	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	24,3 % (73/300) ⁽¹⁾
UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)		
(1) Therapieabbruch beider Wirkstoffe im Nivolumab + Ipilimumab-Arm (siehe Modul 4)		

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als ZVT festgelegt [1]. Diesbezüglich stellt gemäß aktueller Leitlinien die platinbasierte Chemotherapie mit Pemetrexed den Therapiestandard dar [6, 37, 38]. Ein Teil der Patienten im Anwendungsgebiet wird keine Therapie mit der ZVT erhalten. Die möglichen Gründe hierfür sind im Wesentlichen die gleichen wie diejenigen für Nivolumab + Ipilimumab (siehe weiter oben zu „Einflussfaktoren auf den Versorgungsanteil“).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Versorgung von Patienten im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet findet zu einem bedeutsamen Anteil stationär statt. Nach den Daten des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2019 in Deutschland 5.157 Patienten bzw. Fälle mit MPM (ICD-10 C45.0) in Krankenhäusern dokumentiert. Dabei ist zu beachten, dass bei mehrfach im Jahr vollstationär behandelten Patienten und Patientinnen für jeden Krankenhausaufenthalt ein vollständiger Datensatz erstellt wird [39].

Eine tiefere Differenzierung der stationären Daten, z. B. nach Stadium der Erkrankung, ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Für Nivolumab sind Zusatzentgelte als krankenhausindividuelle Entgelte nach § 6 Abs. 1 Satz 1 KHEntgG zu vereinbaren, soweit diese als Krankenhausleistungen erbracht werden dürfen. Die Zusatzentgelte für Ipilimumab stehen fest und hängen von der Dosierung ab [40].

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den aktuellen Fachinformationen und der NCCN-Leitlinie entnommen unter Berücksichtigung der Vorgehensweise des G-BA in aktuellen frühen Nutzenbewertungen in vergleichbaren Anwendungsgebieten [16, 21-24]. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem). Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“. Die durchschnittliche Körperoberfläche und das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene in Deutschland entstammen den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung [17]. Für die Kosten der Antiemese wurden zusätzlich die S3-Leitlinie zur Supportiven Therapie bei onkologischen Patienten, die durch eine gezielte Internetrecherche identifiziert wurde, und die frühe Nutzenbewertung des Antiemetikums Rolapitant verwendet. Für andere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurde der aktuelle EBM herangezogen.

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

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-164. Datum des Gesprächs: 17.10.2019. 2019.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. OPDIVO® 10 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2021. 2021. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 08.06.2021.
3. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation ALIMTA® 100 mg/500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2020. 2020. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.05.2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 10.04.2021. 2021. Adresse: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-653/AM-RL-VI-Off-label-2021-04-10.pdf>. Aufgerufen am: 21.04.2021.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021. 2021. Adresse: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf. Aufgerufen am: 20.04.2021.
6. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2020;55(6):1900953.
7. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2016;387(10026):1405-14.
8. Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol.* 2008;19(2):370-3.
9. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Conte GD, et al. Phase II Study of Pemetrexed Plus Carboplatin in Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(9):1443-8.

10. Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N, Tsaroucha E, Rapti A, Stratakos G, et al. Carboplatin Plus Pemetrexed as First-line Treatment of Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: A Phase II Study. *Clinical Lung Cancer*. 2010;11(1):30-5.
11. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed Plus Cisplatin or Pemetrexed Plus Carboplatin for Chemonaïve Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008;3(7):756-63.
12. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/WS1881. 22. April 2021. 2021.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin) vom 01. April 2021. . 2021. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7417/2021-04-01_AM-RL-XII_Durvalumab_nAWG_D-589_TrG.pdf. Aufgerufen am: 21.04.2021.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) vom 03.06.2021. 2021. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf. Aufgerufen am: 15.06.2021.
15. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung; data on file. 2021.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20. August 2020. 2020. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf. Aufgerufen am: 19.04.2021.
17. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 03.05.2021.
18. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition (Nutrition)*. 1989;5(5):303-11.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Vom 19. April 2012. 2012. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.

20. Lauer-Taxe® Online 4.0. Version 5 vom 12. September 2019, Preis- und Produktstand: 15.04.2021. 2021. 2021. Adresse: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. Aufgerufen am: 03.05.2021.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) vom 02. April 2020. 2020. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). Vom 17. Januar 2019. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). Vom 19. Oktober 2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4604/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). Vom 3. August 2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.
25. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL. 2020. Adresse: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rolapitant. Vom 17. November 2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4658/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.
27. Ethypharm. Fachinformation Aprepilor 125/80 mg Hartkapseln. Stand: Februar 2020. 2020. Adresse: www.ethypharm.de. Aufgerufen am: 03.05.2021.
28. Hexal AG. Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand März 2020. 2020. Adresse: www.hexal.de. Aufgerufen am: 04.05.2021.

29. Hikma Farmacêutica (Portugal). Cisplatin-Lösung Ribosepharm. Stand: Dezember 2018. 2018. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 04.05.2021.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rolapitant. Vom 17. November 2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3126/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.
31. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Dexamethason 0,5 mg, 1,5 mg, 4 mg, 8 mg JENAPHARM Stand: Oktober 2020. 2020. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.05.2021.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 4. Februar 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib vom 2. Mai 2013. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 8. Mai 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.
35. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2021. 2021. Adresse: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2021.pdf. Aufgerufen am: 21.04.2021.
36. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juni 2021. 2021. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 08.06.2021.
37. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, De Fonseca D, Edey A, Edwards J, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax. 2018;73:i1-i30.
38. Kindler HL, Ismaila N, III SGA, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(13):1343-73.
39. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2019. 2021. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301197015.xlsx?_blob=publicationFile. Aufgerufen am: 03.05.2021.

40. InEK GmbH. Fallpauschalen-Katalog 2021 (Stand: 12.11.2020). 2020. Adresse: https://www.g-drg.de/content/download/10016/72491/version/1/file/Fallpauschalenkatalog_2021_2021112.pdf. Aufgerufen am: 03.05.2021.

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 in Kombination mit Ipilimumab

[...]

Malignes Pleuramesotheliom

Die empfohlene Dosis beträgt 360 mg Nivolumab intravenös über 30 Minuten alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab intravenös über 30 Minuten alle 6 Wochen. Die Behandlung wird bei Patienten ohne Progression der Erkrankung bis zu 24 Monate fortgesetzt.

[...]

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab, sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (oder bis zur maximalen Therapiedauer, soweit diese für eine Indikation festgelegt ist).

[...]

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
Immunvermittelte Hepatitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
HINWEIS: für RCC-Patienten, behandelt mit OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib , mit Leberenzym erhöhungen, siehe die Dosierungsrichtlinien nach dieser Tabelle	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^b fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

	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).

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

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe 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 $>1,5 \times$ bis $3 \times$ die obere Normgrenze [ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $>3 \times$ ULN und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung (siehe Tabellen 1, 2, 3 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).

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

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).

Immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, können gleichzeitig auftreten.

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 Dehydrierung erkennen lassen. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei lebensbedrohlichen oder schweren wiederauftretenden kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter 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, Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Hypophysitis (einschließlich Hypophyseninsuffizienz), Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Fatigue, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Bauchschmerzen,

Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnetastasen 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

[...]

Malignes Pleuramesotheliom

Patienten mit primärem Mesotheliom des Peritoneums, Perikards oder der Tunica vaginalis testis sowie Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung, aktiver Autoimmunerkrankung, Erkrankungen, die eine systemische Immunsuppression erfordern, und Patienten mit Hirnmetastasen (soweit nicht chirurgisch reseziert oder mit stereotaktischer Radiotherapie behandelt, und ohne Weiterentwicklung innerhalb von 3 Monaten vor Einschluss in die Studie) waren von der pivotalen Studie zur Erstlinientherapie des MPM ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

[...]

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. 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 2°C bis 8°C	Aufbewahrung bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) und Raumbelichtung
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 2°C bis 8°C oder 8 Stunden (von insgesamt 24 Stunden Aufbewahrung) bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) 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 in Kombination mit Ipilimumab bei MPM:

Die verordnete Dosis für den Patienten ist 360 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.“ [1]

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

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

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

„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.“ [2]

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

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass 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 oder Zugang dazu erhalten.

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten:

- 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 [2]:

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. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Um den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab weiter aufzuklären, muss der Zulassungsinhaber eine Studie durchführen und die Ergebnisse einreichen. Diese randomisierte klinische Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und mit einem angemessenen Spektrum an PD-L1-Expressionsleveln vergleichen. Diese Studie soll gemäß eines genehmigten Protokolls durchgeführt werden.	30. September 2021

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die vorliegende Indikationserweiterung akzeptierte die EMA die Version 20.1 des RMP.

Im EPAR 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 bei klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) 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 Patienten aufgeführt, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben.

Dabei blieben die Sicherheitsbedenken im Rahmen dieser Indikationserweiterung gleich.

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studien CA209-234 und CA209-835 vor. Die Studie CA209-234 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 das Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht werden. Die Studie CA209-835 ist vorgesehen, um mit einer Transplantation verbundene Komplikationen nach vorangegangener 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.

Tabelle 3-22 enthält eine Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten gemäß EPAR [4].

Tabelle 3-22: 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	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Patientenkarte

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen		
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 nach Nivolumab-Therapie	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- 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
GvHD = Graft-versus-host disease; HSZT = hämatopoetische Stammzelltransplantation		

Quelle: [4]

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

Die im Rahmen des RMP als Risikominimierungsmaßnahmen konkret vorgesehenen Formulierungen wurden vollständig in die aktuelle Fachinformation übernommen [1].

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

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

- Probleme im Brustkorb (Herz und Lunge) wie Atembeschwerden, Husten, Keuchen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen

- Probleme im Bauch (Magen und Darm) wie Durchfall, Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leberprobleme wie Gelbsucht, Schmerzen in der rechten Bauchseite
- Nierenprobleme wie veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (einschließlich Diabetes) wie Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Fatigue, Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen, übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Hautprobleme wie Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut, Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Andere Probleme wie Schwäche, Fatigue, verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine, Schwierigkeiten beim Gehen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Nackensteifheit, Verwirrtheit, Benommenheit, Muskelschmerzen, Steifheit, dunkler Urin, schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können [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 European Medicines Agency (EMA) zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation [2] und der EPAR [4]. Des Weiteren wurde die Patientenkarte für OPDIVO® herangezogen [3].

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 GmbH & Co. KGaA. OPDIVO® 10 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2021. 2021. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 08.06.2021.
2. European Medicines Agency. EPAR - Product Information OPDIVO. 2021. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf. Aufgerufen am: 16.06.2021.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Patientenkarte; Version 12.0; Stand: 05/2020. 2020.
4. European Medicines Agency. Assessment report. Yervoy; ipilimumab; Opdivo; nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/1881; 22.04.2021. 2021. Adresse: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>. Aufgerufen am: 18.06.2021.

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 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Nivolumab mit Stand Juni 2021 [1].

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

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

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

Die EBM-Version des 1. Quartals 2021 wurde verwendet [2].

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

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

Es liegen nach Einschätzung von Bristol-Myers Squibb gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 1. Quartal 2021) abgebildet sind [2].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. OPDIVO® 10 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2021. 2021. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 08.06.2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2021. 2021. Adresse: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2021.pdf. Aufgerufen am: 21.04.2021.