

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 R

*Zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven
Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression
≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach
radikaler Resektion des MIUC*

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

Stand: 29.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	102
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.....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: ICD-O – Tumoren des Urothels [1]	13
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinome der Harnblase [1]	14
Tabelle 3-3: 5-Jahres-Prävalenz und Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68, 2018) basierend auf den Angaben des ZfKD [37]	22
Tabelle 3-4: Anteile der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome gemäß einzelner Landeskrebsregister	24
Tabelle 3-5: Prozentuale und absolute Anteile der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der ableitenden Harnwege	26
Tabelle 3-6: Bisherige und prognostizierte Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) bis zum Jahr 2027	29
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten mit radikaler Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie gemäß der Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik, Destatis) für das Jahr 2020 [54]	34
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	41
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-16: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	62
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
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)	72
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Nivolumab-Monotherapie	80

Tabelle 3-22: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab.....	81
Tabelle 3-23: Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung.....	93
Tabelle 3-24: Maßnahmen nach der Zulassung	98
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten [4]	100
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Karzinome der ableitenden Harnwege. Quelle: Angelehnt an <i>Cancer Research UK. (Bladder cancer, types, stages and grades</i> [online], 2017 [6]).....	11
Abbildung 3-2: Herleitung der Prävalenz des muskelinvasiven Urothelkarzinoms [Quelle: Eigene Darstellung].....	25
Abbildung 3-3: Herleitung der Inzidenz des muskelinvasivem Urothelkarzinoms [Quelle: Eigene Darstellung].....	27
Abbildung 3-4: Darstellung der 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) nach Altersgruppe und Geschlecht (2018) [37]	28
Abbildung 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) im Zeitraum 2004 – 2018 (Quelle: Eigene Darstellung basierend auf den Daten des ZfKDs [52]).....	29
Abbildung 3-6: Altersstandardisierte Raten der Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68; 2004 – 2018). (Quelle: Eigene Darstellung basierend auf den Daten des ZfKDs [53]).....	31
Abbildung 3-7: Herleitung der Zielpopulation von Nivolumab (OPDIVO®) im Anwendungsgebiet muskelinvasives Urothelkarzinom [Quelle: Eigene Darstellung]	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWG	Anwendungsgebiet
CPS	<i>Combined positive score</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DFS	Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease free survival</i>)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-O	<i>International Classification of Diseases for Oncology</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
imUE	Immunvermittelte UE
IU	<i>International Unit</i>
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PS	<i>Performance status</i>
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TUR-B	Transurethrale Resektion der Blase
WHO	Weltgesundheitsorganisation
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.

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert. Die Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % soll vor der Behandlung mit Nivolumab durch einen validierten Test bestätigt werden [1].

Für dieses Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt [2]:

a) Für Patienten der Zielpopulation, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind, ist die zVT (**Teilpopulation A**)

– Beobachtendes Abwarten.

b) Für Patienten der Zielpopulation, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, ist die zVT (**Teilpopulation B**)

– Cisplatin + Gemcitabin

– Cisplatin + Methotrexat.

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).

Für das genannte Anwendungsgebiet hat am 07.10.2020 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung mit der Geschäftsstelle des G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung: 2020-B-205) [2].

Zur Frage der zVT führte der G-BA dabei Folgendes aus [2]:

Gemäß Leitlinien-Empfehlung sowie den Ausführungen der Fachgesellschaften (DGU und DGHO) wird für die Behandlung des Urothelkarzinoms bei Vorliegen eines hohen Rezidivrisikos ($\geq pT3$ und/oder $pN+$) nach einer vollständigen Resektion, unabhängig von der Lokalisation des Urothelkarzinoms, eine Cisplatin-basierte Chemotherapie empfohlen. Als geeignet sieht der G-BA dafür gemäß Zulassungsstatus eine Kombinationstherapie aus **Cisplatin und Gemcitabin** oder aus **Cisplatin und Methotrexat** an. Die Cisplatin-basierte Therapie sei dabei ausschließlich für Patienten vorgesehen, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und zudem keine Cisplatin-basierte neoadjuvante Therapie erhalten haben.

Sind Patienten für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet, liegt gemäß Leitlinie keine alternative Empfehlung für eine adjuvante Therapie vor. Als nicht geeignet angesehen werden Patienten, die generell nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie in Frage kommen aufgrund bspw. eines schlechten Allgemeinzustands oder schlechter Nierenfunktion sowie Patienten, die bereits in Form einer neoadjuvanten Therapie eine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Für diese Patientenpopulation legt der G-BA als zVT **beobachtendes Abwarten** fest. Die Operationalisierung des beobachtenden Abwartens im Rahmen von klinischen Studien kann laut G-BA mit Hilfe einer Placebo-Gabe erfolgen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das beschriebene Anwendungsgebiet von Nivolumab wurde der aktuellen Fachinformation entnommen [1]. Die dargestellte zVT entspricht der vom G-BA festgelegten zVT. Als Quelle ist die entsprechende Niederschrift der Beratungsanforderung hinterlegt [2].

Der Einschätzung des G-BA hinsichtlich der zVT wird gefolgt, so dass keine weiterführende ausführliche Literaturrecherche erforderlich gewesen ist. Informationen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet wurden der gängigen Literatur sowie der aktuellen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entnommen [3]. Die übrigen Leitlinien wurden ergänzend betrachtet. Da neben den Ausführungen des G-BA keine zusätzlichen Informationen in Abschnitt 3.1.2 dargestellt wurden, ist die Angabe weiterer Referenzen an dieser Stelle nicht erforderlich.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-205.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (2020): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. [Zugriff: 31.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038OL1_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Maligne Tumoren des Urothels, d. h. der mehrschichtigen Epithelschicht, die das Nierenbecken, die Harnleiter (Ureter), die Harnblase und Teile der Harnröhre (Urethra) auskleidet, werden gemäß ICD-10-GM in bösartige Neubildungen des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66), der Harnblase (C67) sowie sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68, inkl. Urethra) unterschieden (cf. Abbildung 3-1). Etwa 90 % der Urothelkarzinome sind in der Harnblase lokalisiert, es handelt sich folglich um Harnblasenkarzinome [1].

Urothelkarzinome sind durch eine besondere Aggressivität bzgl. der Rezidiv- und Progressionshäufigkeit charakterisiert. So rezidivieren oberflächliche Harnblasentumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium und Differenzierungsgrad nach ausschließlicher transurethraler Resektion in etwa 70 % der Fälle. Zudem erleiden bis zu 25 % der betroffenen Patienten einen Progress zu einem höheren Tumorstadium. Liegt ein muskelinvasives Urothelkarzinom vor, zeigt sich bei 30 – 50 % aller Patienten mit einem lokal begrenzten Harnblasentumor innerhalb von 5 Jahren nach radikaler Zystektomie (operative Entfernung der Harnblase und umliegender Gewebe) eine systemische Tumorprogression. Für Patienten mit einem organüberschreitenden muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (>pT3 und/oder pN+) besteht mit bis zu 80 % ein sehr hohes Rezidivrisiko. Bei unbehandelten, metastasierten Urothelkarzinomen beträgt die mediane Gesamtüberlebenszeit weniger als 6 Monate. Mit Hilfe einer systemischen Cisplatinhaltigen Polychemotherapie kann die Überlebenszeit zwar im Median auf 13 Monate verlängert werden, es handelt sich dennoch um eine palliative Therapie. Trotz neuerer Diagnose- und Therapieoptionen ist der therapeutische Bedarf insbesondere für die fortgeschrittenen Stadien des Urothelkarzinoms dementsprechend hoch [1-5].

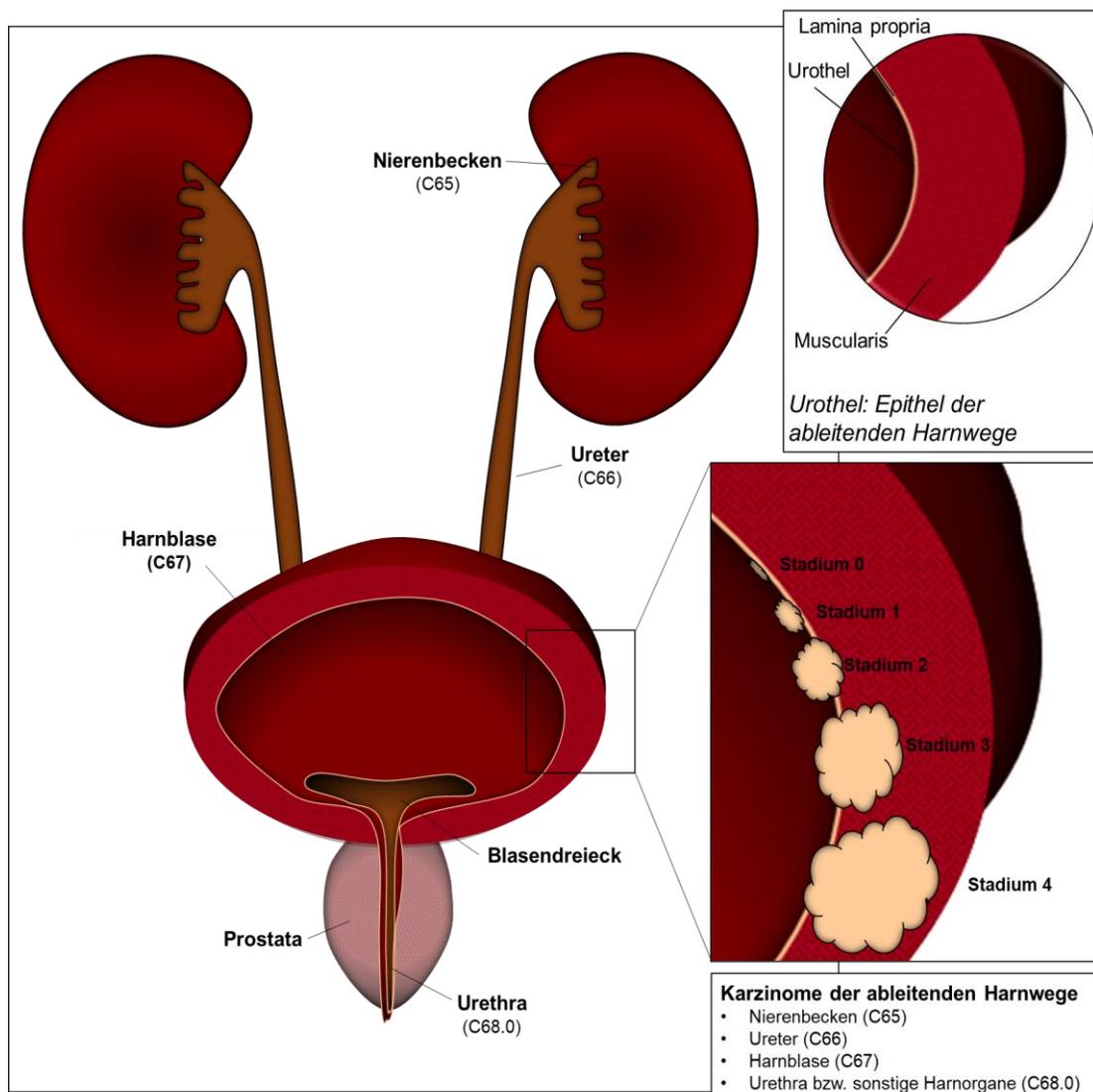


Abbildung 3-1: Karzinome der ableitenden Harnwege. Quelle: Angelehnt an *Cancer Research UK. (Bladder cancer, types, stages and grades [online], 2017 [6])*

Erkrankungsursachen

Verschiedene Faktoren werden als ursächlich für das Urothelkarzinom angesehen. Die derzeitigen Erkenntnisse über potenzielle Risikofaktoren stammen dabei größtenteils von den Urothelkarzinomen der Harnblase, die die überwiegende Mehrheit der Fälle repräsentieren. Bis heute gibt es keine Hinweise darauf, dass die Ursachen von Urothelkarzinomen außerhalb der Harnblase von denen für die Harnblase bekannten Ursachen abweichen [1].

Als einer der Hauptrisikofaktoren gilt hierbei die Exposition mit **aromatischen Aminen**. Die Exposition findet dabei in der Regel indirekt durch spezifische Stoffe wie bspw. Azofarbstoffe statt, die erst im Körper zu aromatischen Aminen verstoffwechselt werden [1]. Insbesondere betroffen sind bestimmte Berufsgruppen, die häufig mit Azofarbstoffen hantieren, wie z. B. Maler und Lackierer. In diesem Zusammenhang wird oftmals von einer Berufskrankheit ausgegangen, die bei Vorliegen spezifischer Kriterien durch die Berufsgenossenschaften als

solche anerkannt wird. Generell unterscheidet sich das krebsauslösende Potenzial der einzelnen Substanzen maßgeblich. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) veröffentlicht hierzu eine Liste mit den entsprechenden Substanzen sowie einer Einschätzung ihres krebsauslösenden Potenzials [7]. Die berufliche Exposition mit den krebsauslösenden aromatischen Aminen variiert zwischen einzelnen Staaten erheblich, ist insgesamt in den letzten Jahrzehnten jedoch stark zurückgegangen [1, 8].

Neben aromatischen Aminen können auch bestimmte **Arzneistoffe** die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms fördern. In diesem Zusammenhang werden insbesondere Cyclophosphamid, Chlornaphazin, Phenazetin und Aristolochiasäure als relevante pharmakologische Substanzen genannt. Von diesen Substanzen ist lediglich Cyclophosphamid noch in Gebrauch, da Chlornaphazin seit 1963 nicht mehr im Handel verfügbar ist, Phenazetin im Jahr 1986 in der Bundesrepublik Deutschland die Zulassung entzogen wurde und Aristolochiasäure im Jahr 1987 verboten wurde [1].

Es gibt zudem verschiedene **iatrogene Faktoren**, die das Risiko für die Entstehung eines Urothelkarzinoms erhöhen. Von besonderem Interesse sind dabei Patientinnen, die vor Jahrzehnten bspw. im Rahmen der Behandlung eines Zervixkarzinoms eine Bestrahlung erhielten. Generell gilt hinsichtlich der Entstehung eines Harnblasenkarzinoms insbesondere eine Strahlentherapie im kleinen Becken als potenziell gefährlich [1].

Als wesentliche Ursache für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms und als validierter Risikofaktor gilt auch das **Rauchen** von Zigaretten. Dabei steigt das Risiko sowohl mit zunehmender Dauer des Rauchens als auch mit der Anzahl der Zigaretten, wobei das Beenden des Rauchens einen zusätzlichen Anstieg des Risikos verhindert [1, 9, 10].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass **chronische Entzündungen** der Harnblase die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms ebenfalls begünstigen können. Erfahrungsgemäß ist das Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms hierbei jedoch höher als das für die Entstehung eines Urothelkarzinoms [1, 11].

Es liegen derzeit keine Daten vor, die auf eine spezielle genetische Prädisposition bei der Entstehung von Harnblasenkarzinomen rückschließen lassen. Eine Ausnahme hiervon sind spezifische genetische Syndrome, die bspw. mit einem erhöhten Auftreten verschiedener Karzinome assoziiert sind (z. B. Lynch-Syndrom) [1].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Das Urothelkarzinom ist durch eine starke Geschlechts- und Altersabhängigkeit geprägt. So erkranken substanziell mehr Männer als Frauen an einem Urothelkarzinom. Die Inzidenz steigt zudem mit fortgeschrittenem Alter kontinuierlich an. Die Altersabhängigkeit der Inzidenz ist bei Männern deutlich stärker ausgeprägt als bei Frauen. Dafür ist das Urothelkarzinom bei Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist weiter fortgeschritten als bei Männern [1].

Nur in seltenen Fällen treten Urothelkarzinome der Harnblase vor dem 20. Lebensjahr auf. Bei den wenigen, in diesem Alter auftretenden Fällen von Harnblasenkarzinomen handelt es sich

primär um mesenchymale Tumoren (oft Rhabdomyosarkome). Bis zum 25. Lebensjahr ist die Verteilung der Inzidenz zwischen Männer und Frauen zudem gleich [1].

Erkrankung und Klassifikation

Symptomatik

Als charakteristische klinische Symptome bzw. Befunde für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms zählen neben Mikro- und (schmerzloser) Makrohämaturie auch eine positive Urinzytologie sowie verschiedene unspezifische Reizsymptome (z. B. häufiges Wasserlassen in kleinen Mengen (Pollakisurie), Drangsymptomatik oder erschwertes und / oder schmerzhaftes Ablassen (Dysurie)) [1].

Das häufigste Symptom bei Patienten mit Harnblasenkarzinom ist die **Makrohämaturie**, die je nach Studie bei 68 – 98 % der Patienten zu beobachten ist [1, 12-14]. Bei einigen Patienten mit Harnblasenkarzinom tritt auch eine **Mikrohämaturie** auf. Insgesamt liegt bei 10 – 15 % der Patienten mit Mikrohämaturie ein Karzinom der Harnblase bzw. der ableitenden Harnwege vor [1, 15-17].

Darüber hinaus weisen etwa 20 – 25 % der betroffenen Patienten eine **irritative Symptomatik** auf. Zu den dabei beobachteten Symptomen zählen Pollakisurie, Drangsymptomatik und Dysurie [1, 18, 19]. Ursächlich für die irritative Symptomatik ist in nahezu der Hälfte aller Fälle (40 %) eine begleitende Harnwegsinfektion. Als weitere mögliche Ursachen der irritativen Symptomatik werden eine Reduktion der Blasenkapazität, eine Blasenhalsostruktion durch lokales Tumorwachstum, tumorbedingte Schmerzen, eine Tumornekrose mit begleitender unspezifischer Entzündung oder ein *Carcinoma in situ* diskutiert [1, 20].

Bei Patienten mit disseminierter Erkrankung wird die Symptomatik vor allem durch die auftretenden Metastasen bestimmt, oft verbunden mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands [1].

Klassifizierung der Krankheitsschwere

Die WHO veröffentlichte im Jahr 2016 eine aktualisierte Zusammenfassung der Tumorentitäten des Urothels (*cf.* Tabelle 3-1) [1]. Hierin werden die Tumorstadien der Urothelkarzinome anhand der TNM-Klassifikation (T: Tumor, N: Regionale Lymphknoten, M: Fernmetastasen) unterschieden (*cf.* Tabelle 3-2) [1].

Tabelle 3-1: ICD-O – Tumoren des Urothels [1]

Tumorart	ICD-Schlüssel
INVASIVES UROTHELKRIZINOM	
<i>Nested</i> einschließlich großzellig <i>nested</i> Mikrozystisch	8120/3
Mikropapillär	8131/3
Lymphoepitheliom-artig	8082/3
Plasmazytoid/Siegelringzellig/Diffus Sakromatoid	8122/3

Tumorart	ICD-Schlüssel
Riesenzellig	8031/3
Gering differenziert Lipid-reich Klarzellig	8020/3
NICHT-INVASIVE UROTHELIALE LÄSIONEN	
Urotheliales Carcinoma <i>in situ</i>	8120/2
Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom, niedriggradig (<i>low grade</i>)	8130/2
Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig (<i>high grade</i>)	8130/2
Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potenzial	8130/1
Urotheliales Papillom	8120/0
Invertiertes urotheliales Papillom	8121/0
Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig (<i>high grade</i>)	8130/2
ICD-O: <i>International Classification of Diseases for Oncology</i>	

Laut der deutschen S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms soll die Stadieneinteilung bei betroffenen Patienten anhand der aktuellen UICC-Klassifikation vorgenommen werden (cf. Tabelle 3-2) [1]. Zusätzlich soll eine Einteilung in klinische Stadien entsprechend der T-Kategorien in

- **Nicht muskelinvasive Urothelkarzinome** (pTis, pTa, pT1) und
- **Muskelinvasive Urothelkarzinome** (\geq pT2)

erfolgen. Das kleine „p“ kennzeichnet dabei die pathologische Klassifikation bzw. postoperative histopathologische Klassifikation [1]. Generell breiten sich die Tumoren des Urothels von der Innenseite der ableitenden Harnwege nach außen aus. Nicht muskelinvasive Urothelkarzinome befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose ausschließlich oberflächlich, eine Infiltration der angrenzenden Muskelschicht, der *Muscularis propria*, hat noch nicht stattgefunden. Im Gegensatz dazu (durch-)dringt ein muskelinvasives Urothelkarzinom die *Muscularis propria*. Gemäß der TNM-Klassifikation zählen alle Tumoren mit \geq pT2 zu den muskelinvasiven Urothelkarzinomen [1].

Von besonderer Bedeutung sind die pathologische Tumorkategorie (pT) und der pathologische Lymphknotenstatus (pN) insbesondere bei Patienten, bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde. Hier werden die beiden Merkmale als die wichtigsten Prognosefaktoren für das rezidivfreie und das krankheitsspezifische Überleben angesehen [1].

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinome der Harnblase [1]

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht muskelinvasives papilläres Karzinom

Klassifikation	Tumor		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : „Flache Neoplasie“		
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein		
T2	Tumor dringt in <i>Muscularis propria</i> ein		
T2a	Tumor dringt in oberflächliche <i>Muscularis propria</i> ein (innere Hälfte)		
T2b	Tumor dringt tief in <i>Muscularis propria</i> ein (äußere Hälfte)		
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:		
T3a	Mikroskopisch		
T3b	Makroskopisch (extravesikale Masse)		
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand		
N	Regionäre Lymphknoten		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht bewertet werden		
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastase(n) in solitärem/einem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliace oder präsakrale Lymphknoten)		
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliace oder präsakrale Lymphknoten)		
N3	Metastase(n) der Lymphknoten an der <i>Arteria iliaca communis</i>		
M	Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1a	Metastasen in nichtregionäre Lymphknoten		
M1b	Andere Fernmetastasen		
	Stadien-Einteilung		
Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Stadium IVA	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b

Diagnose

Bis heute stehen keine diagnostischen Marker zur Verfügung, die eine zuverlässige Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms erlauben. Entsprechend erfolgt die Diagnose-Stellung in der Regel bei auftretender Symptomatik. Im Rahmen der Primärdiagnostik finden neben einer

Urinzytologie (Nachweis maligner Urothelzellen) verschiedene bildgebende Verfahren Anwendung. Während „High-grade“-Tumore mit größerer Sicherheit durch die Urinzytologie nachgewiesen werden können, ist dies bei „Low-grade“-Tumoren nicht immer der Fall. Als bedeutendstes diagnostisches Verfahren wird im Allgemeinen die Blasenspiegelung (Zystoskopie) angesehen, die der Diagnosestandard für Harnblasenkarzinome ist und der Bestimmung des Tumorstadiums und des Differenzierungsgrades dient. Hierbei wird eine transurethrale Resektion der Blase (TUR-B) vorgenommen. Bei der TUR-B werden Tumore z. T. bis in die Muskulaturebene der Harnblasenwand reseziert, um die Eindringtiefe besser beurteilen zu können [1].

Therapie

Therapie des Urothelkarzinoms

Im Allgemeinen erfolgt die Therapie des Urothelkarzinoms in Abhängigkeit des histologischen Befunds, des vorliegenden Tumorstadiums sowie weiteren Risikofaktoren. Die lokale Therapie von nicht muskelinvasiven Tumoren bzw. von mindestens muskelinvasiven Tumoren muss dabei abgegrenzt werden von der Therapie metastasierender Tumore (primär metastasiert oder rezidiert) [1].

Bei frühem Tumorstadium sollte – sofern technisch möglich – eine organerhaltende chirurgische Resektion *in toto* erfolgen. Mit Fortschreiten der Erkrankung, d. h. mit steigendem Infiltrationsgrad und zunehmender Tumorgröße, nimmt die Rezidiv- und Progressionsrate zu, während gleichzeitig das 5-Jahresüberleben abnimmt. Hier wird als (zusätzliche) therapeutische Maßnahme sowohl die Chemo- als auch die Strahlentherapie angewendet [1].

Die chirurgische Maßnahme der Wahl bei nicht muskelinvasiven Urothelkarzinomen ist die transurethrale Resektion der Blase (TUR-B). Liegt hingegen ein muskelinvasives Urothelkarzinom vor, wird eine radikale Zystektomie (Harnblase) bzw. eine radikale Nephrektomie mit Ureterektomie (obere Harnwege) vorgenommen (*cf.* folgender Abschnitt). Im Vorfeld der Operation (neoadjuvant) oder im Nachgang (adjuvant) kann bei betroffenen Patienten oftmals zusätzlich eine systemische Chemotherapie, bevorzugt mit einem Cisplatin-haltigen Schema, durchgeführt werden. Liegen metastasierende Tumoren vor, kann zudem eine palliative Chemotherapie eingesetzt werden [1].

Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms

Für Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom sollte vor Therapiebeginn multidisziplinär ein gesamtheitliches Therapiekonzept festgelegt werden. Beim muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase ($\geq pT2$) wird als chirurgische Maßnahme nahezu immer eine radikale Zystektomie durchgeführt. Neben der vollständigen Entfernung der Harnblase wird hierbei auch das innere Genitale entfernt, d. h. beim Mann die Prostata und Samenblasen und bei der Frau der Uterus, die Adnexe sowie Anteile der vorderen Vaginalwand. Im Anschluss an die Zystektomie wird eine feingewebliche Untersuchung und eine pathologisch gesicherte Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation vorgenommen [1].

Die Therapie von Urothelkarzinomen, die außerhalb der Harnblase lokalisiert sind, beispielsweise im oberen Harntrakt, erfolgt analog zunächst chirurgisch. Hierbei findet oftmals – sofern sinnvoll möglich – eine radikale Nephrektomie mit Ureterektomie (Nephroureterektomie) Anwendung. Zusätzlich zum betroffenen Ureter wird bei diesem chirurgischen Eingriff auch die Niere und das Nierenbecken der gleichen Seite entfernt [1].

Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom sollten über die Möglichkeit einer neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie informiert werden. Für die neoadjuvante Therapie, d. h. die vorbereitende systemische Behandlung vor einer chirurgischen Intervention, wird eine Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie empfohlen [1].

Die adjuvante systemische Therapie, d. h. die Therapie nach einem chirurgischen Eingriff, wird in der Regel vorgenommen, wenn der histopathologische Befund und die Bildgebung auf ein erhöhtes Rezidivrisiko hinweisen. Dies liegt bei einem muskelinvasivem Urothelkarzinom im Stadium $\geq pT3$ und/oder bei Lymphknoten-Metastasen (pN+) vor. Für die adjuvante Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms innerhalb und außerhalb der Harnblase wird eine Cisplatin-basierte Chemotherapie empfohlen [1].

Für das im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Nivolumab (OPDIVO®), d. h. die adjuvante Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC, stellen Cisplatin-basierte Chemotherapien den Therapiestandard für die adjuvante Behandlung dar, sofern betroffene Patienten für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind. Sind Patienten hingegen nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet oder erhielten bereits eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Therapie, bestehen derzeit keine alternativen Therapieoptionen für die adjuvante Behandlung nach vollständiger Resektion [1].

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab zugelassen als

„Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC“ [1].

Demzufolge handelt es sich bei der Zielpopulation von Nivolumab grundsätzlich um erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom. Zudem muss bei den betroffenen Patienten ein operativer Eingriff im Sinne einer vollständigen Resektion erfolgt sein. Dies kann entweder eine radikale Zystektomie (vollständige Entfernung der Harnblase und des umliegenden Gewebes) oder eine radikale Nephrektomie mit Ureterektomie (Entfernung der Niere, des Nierenbeckens sowie des zugehörigen Ureters) sein. Bei den Patienten muss gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet zudem eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ vorliegen, die mittels eines validierten Tests bestätigt werden muss. Darüber hinaus muss bei den Patienten ein hohes Rezidivrisiko vorhanden sein, welches grundsätzlich bei Patienten mit UICC-Stadium $\geq III$ besteht. Bei Patienten, die Nivolumab im Rahmen einer perioperativen Therapie

erhalten sollen, d. h. bei Patienten, die zuvor bereits eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, liegt nach allgemeinem Konsens ebenfalls ein hohes Rezidivrisiko vor, sofern der Tumor nach der Behandlung noch als \geq ypT2 oder ypN+ klassifiziert wird [21].

Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung: 2020-B-205) eine zusätzliche Einteilung der Zielpopulation in Abhängigkeit der Eignung für eine adjuvante Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie vorgenommen [22]. Demnach erfolgt eine Einteilung der Zielpopulation in folgende Teilpopulationen:

1. Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind (**Teilpopulation A**)
2. Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind (**Teilpopulation B**).

Die Teilpopulationen werden im Folgenden stets mit der Bezeichnung „A“ bzw. „B“ unterschieden.

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.

Nivolumab (OPDIVO®) ist indiziert als „Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC“ [23].

Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom haben aufgrund der besonderen Aggressivität der Tumore in der Regel eine schlechte Verlaufsprognose [1]. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der betroffenen Patienten bei maximal 66 % [24]. Bis heute stehen lediglich ausgewählte Therapieoptionen zur Verfügung, die oftmals keine zufriedenstellende Behandlung erlauben. Auch wenn Cisplatin-haltige Chemotherapien seit über 25 Jahren in der perioperativen und palliativen Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms etabliert sind, sind sowohl die erreichten Remissionsraten als auch die Überlebensdaten oftmals ungenügend [25].

Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms

Generell soll das Therapiekonzept von Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom aufgrund der schlechten Prognose und des hohen Rezidivrisikos interdisziplinär und multimodal sein, wobei in die Entwicklung des Konzepts neben der Urologie auch die internistische Onkologie und weitere Fachdisziplinen einbezogen werden sollen. Das Therapiekonzept soll dabei vor Therapiebeginn festgelegt werden.

Die Standardtherapie für betroffene Patienten stellt ein chirurgischer Eingriff mit kurativer Absicht dar. In Abhängigkeit der Lokalisation des muskelinvasiven Urothelkarzinoms wird dabei entweder eine radikale Zystektomie oder eine radikale Nephrektomie mit Ureterektomie vorgenommen. Für betroffene Patienten geht die radikale Resektion mit einer enormen physischen und psychischen Belastung einher. Neben möglichen Früh- und Spätkomplikationen stellt dabei insbesondere die postoperative Harninkontinenz eine Herausforderung für die Patienten dar, die sowohl die körperliche Leistungsfähigkeit als auch die psychosoziale Integrität beeinträchtigt. Ein Therapieerfolg ist insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Belastung der Patienten von zentraler Bedeutung. In 30 – 50 % der Fälle tritt jedoch nach einer radikalen Zystektomie ein Rezidiv auf [3]. Dieser Anteil kann verringert werden, wenn eine Chemotherapie in die primäre Therapie einbezogen wird. Gemäß Leitlinienempfehlung sollten Patienten entsprechend über die Option einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie unter Berücksichtigung der individuellen Situation aufgeklärt werden [1].

Adjuvante Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist die adjuvante Chemotherapie definiert als „eine Chemotherapie, die nach Zystektomie und histopathologischer Diagnose eines organüberschreitend muskelinvasiven ($\geq pT3$) oder von der T-Kategorie unabhängig pathologisch regionär lymphatisch metastasierten (pN1) Urothelzellkarzinom der Harnblase indiziert ist. Die Zahl der Zyklen ist nicht randomisiert geprüft worden (meist 3 bis 4 Zyklen)“ [24].

Bis heute liegen keine Ergebnisse vor, die den Effekt von prä- und postoperativer Chemotherapie auf das krankheitsfreie Überleben direkt miteinander vergleichen. Insgesamt konnte jedoch gezeigt werden, dass eine perioperative Chemotherapie zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebensrate um 5 – 10 % nach 10 Jahren führt [1].

Generell wird in der adjuvanten Therapiesituation eine **Cisplatin-basierte Chemotherapie** empfohlen, vorausgesetzt, zuvor ist noch keine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt und der Allgemeinzustand der Patienten und die vorliegenden Komorbiditäten (z. B. eine eingeschränkte Nierenfunktion) erlauben es. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie sollen Patienten mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter nicht mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie behandelt werden [1]:

- WHO oder *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) von ≥ 2 oder Karnofsky PS ≤ 70 %
- Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 60 ml/min¹
- Hörverlust in der Audiometrie (\geq Grad 2 *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 4)
- Periphere Neuropathie (\geq Grad 2 CTCAE Version 4)

¹Bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40 – 60 ml/min kann eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden, siehe Empfehlung 9.19 (Empfehlungsgrad 0).

- *New York Heart Association (NYHA) Klasse > III Herzinsuffizienz*

Für Cisplatin werden in der Fachinformation zudem die folgenden Kontraindikationen (explizit) formuliert [26]:

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

Zusätzlich findet sich in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 der besondere Hinweis *„Diese zytostatische Substanz besitzt eine **ausgeprägtere Toxizität** als die für gewöhnlich im Rahmen der antineoplastischen Chemotherapie angewendeten Mittel.“*

Alleine aufgrund einer Niereninsuffizienz können 30 – 50 % der betroffenen Patienten keine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten. Dies trifft insbesondere auf ältere Patienten zu. Verschiedene Komorbiditäten sowie eine vorherige neoadjuvante Therapie führen zusätzlich dazu, dass viele der betroffenen Patienten die Voraussetzung für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht erfüllen. Neben den Kontraindikationen für Cisplatin sollte auch berücksichtigt werden, dass ein Teil der Patienten eine platinhaltige Chemotherapie von sich aus ablehnt [27, 28]. Insgesamt ist entsprechend davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, höher als 30 – 50 % ist. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurde der tatsächliche Einsatz der (neo)adjuvanten Therapie bei Patienten mit Urothelkarzinom in Deutschland in den letzten Jahren untersucht. Im Rahmen dieser Recherche wurde der Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom, die tatsächlich keine neo(adjuvante) Cisplatin-basierte Chemotherapie erhielten, auf etwa 62,5 – 68,0 % geschätzt (cf. Abschnitt 3.2.4) [1, 29-31]. Für die Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, bestand bis jetzt keine alternative Therapieoption. Im Hinblick auf die schlechte Prognose der Betroffenen ist der **therapeutische Bedarf** an dieser Stelle entsprechend **erheblich**. Dies trifft aufgrund der außergewöhnlich schlechten Verträglichkeit von Cisplatin-basierten Therapien auch auf Patienten zu, die theoretisch für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie in Frage kommen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nivolumab

Gemäß Zulassung ist Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert. Für betroffene Patienten bestehen neben einer Cisplatin-basierten Therapie keine zugelassenen Therapieoptionen für die adjuvante Behandlung. Folglich existieren für Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht in Frage kommen, keine Behandlungsmöglichkeiten.

Durch die Therapie mit Nivolumab besteht nun die Möglichkeit, diesen seit langem bestehenden, erheblichen therapeutischen Bedarf zu decken. In der Zulassungsstudie CA209-274 konnte für diese Population das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, bei den Patienten unter Nivolumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Gabe um mehr als 45 % deutlich reduziert werden (*cf.* Modul 4). Dabei wird nicht nur das Risiko für Rezidive maßgeblich reduziert (*Disease free survival*, DFS) auch das Risiko Fernmetastasen zu erleiden, deren Auftreten für den Patienten mit einer besonders schlechten Prognose einhergeht, ist entscheidend verringert. Patienten unter Nivolumab-Behandlung können das krankheitsfreie Überleben dabei ohne eine Reduktion ihrer Lebensqualität und ohne Beeinträchtigung ihres Gesundheitszustandes signifikant verlängern. Ganz im Gegenteil, es zeigt sich bei den mit Nivolumab behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gabe sogar eine signifikante Verbesserung des Allgemeinzustands. Eine adjuvante Therapie mit Nivolumab ist die erste systemische Immuntherapie, die eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der Behandlungsergebnisse für Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom zeigt [32, 33].

Folglich stellt Nivolumab für Patienten, die nicht für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, die derzeit einzige wirksame und gut verträgliche Therapieoption für die adjuvante Therapie dar.

Angesichts der hohen Toxizität von Cisplatin kommt der Verträglichkeit von Nivolumab eine besondere Bedeutung zu. Nivolumab ist bereits in zahlreichen onkologischen Indikationen zugelassen, sodass eine breite Erfahrung hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils sowie umfangreiche Sicherheitsanalysen und Beurteilungen durch die Zulassungsbehörden und den G-BA vorhanden sind [34, 35]. Die Beobachtungen aus der Studie CA209-274 decken sich mit diesen Erfahrungen. So wurden im Rahmen der Studie keine zusätzlichen immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (imUE) beobachtet, die bereits bekannten imUE konnten zudem mit den bewährten Therapiealgorithmen gut behandelt werden. Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab wird auch durch Daten zur Lebensqualität aus der hier vorliegenden Zulassungsstudie unterstützt (*cf.* Modul 4). So konnte bei den Studienteilnehmern bei guter Wirksamkeit von Nivolumab, anders als es bei Cisplatin zu erwarten wäre, kein Abfall der Lebensqualität aufgrund von Nebenwirkungen gegenüber dem Kontrollarm (Placebo) beobachtet werden (*cf.* Modul 4). Somit wird durch die adjuvante Therapie mit Nivolumab die krankheitsfreie Zeit der Patienten verlängert – jedoch nicht auf Kosten ihrer Lebensqualität. Dies ist vor allem für ältere Patienten und insbesondere im kurativen Therapiesetting von zentraler Bedeutung.

Für Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, besteht ein ähnlicher therapeutischer Bedarf. Wie zuvor erläutert, ist der Bedarf für eine wirksame und gleichzeitig verträgliche Therapiealternative insbesondere im Hinblick auf die außergewöhnlich hohe Toxizität von Cisplatin (u. a. kumulative ototoxische, nephrotoxische und neurotoxische Wirkungen) erheblich [26]. Für die Gruppe der Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, stellt Nivolumab ebenfalls eine gut verträgliche und wirksame Therapiealternative dar, auch wenn für diese Nutzenbewertung keine vergleichenden

Daten gegenüber der vom G-BA definierten zVT (Cisplatin-basierte Chemotherapie) vorgelegt werden können.

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.

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) stellt für die Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68) epidemiologische Daten zur Verfügung, die eine präzise Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des im vorliegenden Dossier relevanten Anwendungsgebiets von Nivolumab, d. h. Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, erlauben.²

Detaillierte Berechnungsschritte zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz sind dem beigefügten Excel-Modell zu entnehmen [36].

Die aktuellsten Daten zu den Karzinomen der ableitenden Harnwege, die vom ZfKD veröffentlicht wurden, beziehen sich auf das Jahr 2018 (cf. Tabelle 3-3) [37]. Aus diesen Daten kann für die 5-Jahres-Prävalenz ausschließlich eine Angabe für das Harnblasenkarzinom (C67) entnommen werden, während für die Inzidenz Daten für die Karzinome des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66) sowie der Harnblase (C67) und der Urethra bzw. sonstiger Harnorgane (C68) zur Verfügung stehen [37].

Basierend auf den Angaben des ZfKD kann im Folgenden zunächst der Anteil von Patienten mit Urothelkarzinom und anschließend das Patientenkollektiv mit muskelinvasivem Urothelkarzinom ermittelt werden (cf. Abbildung 3-2).

Tabelle 3-3: 5-Jahres-Prävalenz und Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68, 2018) basierend auf den Angaben des ZfKD [37]

Bezeichnung (ICD-10-GM-Code)	5-Jahres-Prävalenz 2018 ¹			Inzidenz 2018 ^{1,2}		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
KARZINOME DER ABLEITENDEN HARNWEGE (C65 – C68)³						
Nierenbecken (C65)	–	–	–	876	579	1.455

²Die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel®, sodass sich Rundungsdifferenzen in Bezug auf die im Dossier angegebenen Werte ergeben können.

Bezeichnung (ICD-10-GM-Code)	5-Jahres-Prävalenz 2018 ¹			Inzidenz 2018 ^{1,2}		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
Ureter (C66)	–	–	–	509	302	811
Harnblase (C67)	38.378	11.873	50.251	13.523	4.796	18.319
Urethra und sonst. Harnorgane (C68)	–	–	–	515	316	831
Urethra (C68.0)	–	–	–	–	–	–
Summe (C65 – C68)	–	–	–	15.423	5.993	21.416

¹Keine Altersbeschränkung

²Wenn für eine Altersgruppe weniger als 5 Fälle bekannt sind, veröffentlicht das ZfKD aus Datenschutzgründen keine genaue Anzahl an Fällen, sondern weist lediglich < 5 Fälle aus. Die dargestellte Inzidenz (Frauen, Männer, Gesamtinzidenz) basiert auf der Addition der für die einzelnen Altersgruppen veröffentlichten Daten. Für die Summierung wurde bei Vorliegen von < 5 Fällen ein Wert von 5 angenommen. Somit sind die dargestellten absoluten Inzidenzangaben geringfügig überschätzt.

³Die Angaben wurden einer Online-Abfrage beim ZfKD vom 03.03.2022 entnommen.

Prävalenz

Gemäß ZfKD lag die 5-Jahres-Prävalenz für das **Harnblasenkarzinom (C67)** im Jahr 2018 bei 38.378 für Männer und 11.873 für Frauen. Die gesamte **5-Jahres-Prävalenz** betrug demnach **50.251** Fälle (cf. Tabelle 3-3) [37].

Für die 5-Jahres-Prävalenz der Karzinome außerhalb der Harnblase berichtet das ZfKD keine Zahlen. In der S3-Leitlinie wird geschätzt, dass Urothelkarzinome zu 90 % in der Harnblase und zu 10 % außerhalb der Harnblase vorkommen [1, 38]. Dieser Prozentsatz wird im Folgenden übernommen und als Spanne auf die Prävalenz von C67 angerechnet, um die Prävalenz aller Karzinome der ableitenden Harnwege abzubilden. So ergibt sich als absoluter **Ausgangswert** eine **5-Jahres-Prävalenz** von insgesamt **50.251 – 55.834³** Fällen bzw. 38.378 – 42.642 Fällen für Männer und 11.873 – 13.192 Fällen für Frauen.

Um im Folgenden den Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit aller Harnblasenkarzinome bzw. aller Karzinome der ableitenden Harnwege zu ermitteln, werden die zur Verfügung stehenden Daten aus einzelnen Landeskrebsregistern herangezogen und gemittelt, da das ZfKD hierzu keine bundesweiten Daten veröffentlicht (cf. Tabelle 3-4). Angaben zu den Anteilen der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome lassen sich in den Landeskrebsregistern von Bayern, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Mecklenburg-Vorpommern, Rheinland-Pfalz, Sachsen, Saarland, Schleswig-Holstein, Hessen sowie Hamburg finden [39-44].

³ Rechnung: 50.251 = 90 %; 5.583 = 10 %; Obere Spanne: 55.834 = 50.251 + 5.583

Tabelle 3-4: Anteile der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome gemäß einzelner Landeskrebsregister

Krebsregister ^{1,2}	Datenstand	Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome	
		Männer	Frauen
Bayern ³ [39]	2013 – 2014	95,6 %	92,3 %
Niedersachsen ^{3,4} [40]	2017 – 2018	89,7 %	81,6 %
Nordrhein-Westfalen ⁴ [41]	2017	81,0 %	73,0 %
Mecklenburg-Vorpommern ⁵ [45]	2008 – 2018	92,2 %	
Rheinland-Pfalz ^{3,6} [42]	2020	92,6 %	89,0 %
Sachsen ⁷ [46]	2019	94,3 %	89,3 %
Saarland [43]	2018/2019	89,0 %	
Schleswig-Holstein ^{3,7} [44]	2019	93,6 %	83,9 %
Hessen [47]	2016	90,9 %	
Hamburg ³ [48]	2018	87,6 %	86,7 %
Mittelwert		90,7 %	86,8 %
<p>¹Von den folgenden Landeskrebsregistern sind keine veröffentlichten Angaben zum prozentualen Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom vorhanden: Baden-Württemberg, Bremen, Brandenburg, Berlin, Thüringen, Sachsen-Anhalt</p> <p>²Spezifizierungen der jeweiligen Register wurden angegeben sofern verfügbar.</p> <p>³Berücksichtigt C67, D09.0, D41.4</p> <p>⁴Da die aktuellsten Jahresberichte der Landeskrebsregister von Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen keine relevanten Angaben zum Anteil der Urothelkarzinome an den Harnblasenkarzinome enthalten, wurden die Angaben aus dem jeweiligen Jahresbericht des Vorjahres entnommen.</p> <p>⁵Berücksichtigt wurden Angaben zu 8120/3: Übergangszellkarzinom o.n.A. und 8130/3: Papilläres Übergangszellkarzinom</p> <p>⁶Ohne DCO-Fälle</p> <p>⁷Berücksichtigt wurden Angaben zu <i>in situ</i> Neubildungen (Nichtinvasive papilläre Übergangszellkarzinome, Übergangszellkarzinome <i>in situ</i>) sowie Plattenepithel- und Übergangsepithelkarzinome (Übergangszellkarzinome o. n. A., Papilläre Übergangszellkarzinome)</p>			

Der Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome beträgt gemäß der Landeskrebsregisterdaten im Mittel 90,7 % für Männer bzw. 86,8 % für Frauen (*cf.* Tabelle 3-4). Basierend auf diesen gemittelten Angaben erfolgt die Berechnung der absoluten Anzahl der Patienten mit Urothelkarzinom innerhalb der Harnblasenkarzinome bzw. innerhalb der angegebenen Spanne. Dabei wird die Annahme getroffen, dass der Anteil der Urothelkarzinome an den Harnblasenkarzinomen gleich ist zum Anteil an den Karzinomen der ableitenden Harnwege. Diese Berechnung ergibt für das **Urothelkarzinom** eine **5-Jahres-Prävalenz von 45.094 – 50.105**, wobei diese Angabe 34.790 – 38.655 Fälle bei Männern und 10.305 – 11.450 Fälle bei Frauen umfasst.

Im Weiteren wurde der Anteil an Patienten mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom, d. h. mit \geq pT2 nach TNM-Klassifikation (*cf.* Abschnitt 3.2.1), innerhalb der Patienten mit

Urothelkarzinom ermittelt [1]. Gemäß ZfKD hatten 53,3 % der Männer und 65,3 % der Frauen im Zeitraum 2013 – 2014 ein Harnblasenkarzinom (C67) im Stadium \geq pT2⁴ [49]. Unter der Annahme, dass sich die Anteile der Patienten mit \geq pT2 unabhängig von der Lokalisation für das Urothelkarzinom gleich verhalten, ergibt sich für die **5-Jahres-Prävalenz** des **muskelinvasivem Urothelkarzinoms** eine Fallzahl von **25.272 – 28.080** bzw. von 18.543 – 20.603 männlichen und 6.729 – 7.477 weiblichen Fällen.

Eine zusammenfassende Darstellung der Herleitung der Prävalenz findet sich in der folgenden Abbildung.

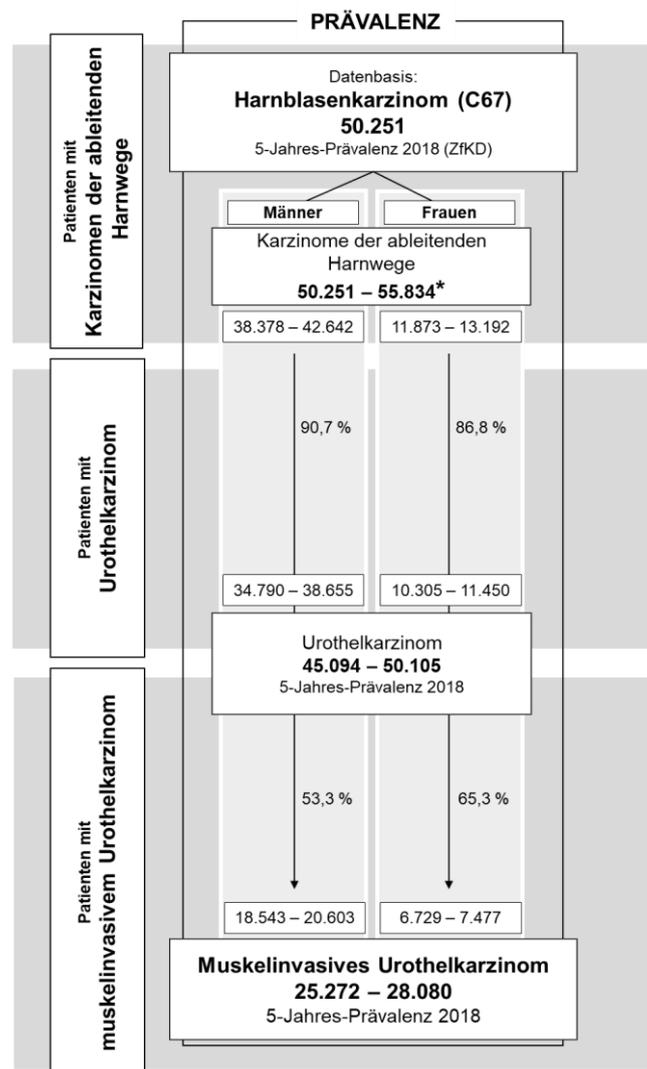


Abbildung 3-2: Herleitung der Prävalenz des muskelinvasiven Urothelkarzinoms [Quelle: Eigene Darstellung]

⁴Es handelt sich um den Anteil \geq pT2 an T1 – T4.

Inzidenz

Für die Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege stellt das ZfKD ebenfalls epidemiologische Daten zur Verfügung (*cf.* Tabelle 3-3). Maßzahlen liegen dabei sowohl für die Karzinome des Nierenbeckens (C65) und des Ureters (C66) als auch für die Harnblase (C67) und die Urethra bzw. sonstige Harnorgane (C68) vor. Folglich kann die Bestimmung der Inzidenz auf Basis der summierten Inzidenzen der Karzinome der ableitenden Harnwege berechnet werden. Auf die Berechnung einer Spanne wie für die Prävalenz kann daher an dieser Stelle verzichtet werden. Im Jahr 2018 wurden für die Karzinome der ableitenden Harnwege insgesamt 15.423 inzidente Fälle für Männer sowie 5.993 inzidente Fälle für Frauen gemeldet. Daraus ergibt sich für das Jahr 2018 eine **Gesamtinzidenz von 21.416 für die Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68)** (*cf.* Tabelle 3-3) [37].

Die Berechnung der Inzidenz des muskelinvasiven Urothelkarzinoms auf Basis der vom ZfKD zur Verfügung gestellten Daten erfolgt analog zur Bestimmung der Prävalenz (*cf.* vorheriger Abschnitt). Abweichend hiervon wird für die Bestimmung des Anteils des Urothelkarzinoms an den Karzinomen außerhalb der Harnblase (Karzinome des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66), und der Urethra bzw. sonstiger Harnorgane (C68)) auf spezifische Angaben aus wissenschaftlichen Fachpublikationen und nicht auf den gemittelten Wert für das Harnblasenkarzinom aus den Landeskrebsregistern zurückgegriffen (*cf.* Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Prozentuale und absolute Anteile der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der ableitenden Harnwege

Bezeichnung (ICD-10-GM Code)	Quelle	Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom ¹		Absoluter Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom ¹		
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Gesamt
Nierenbecken (C65)	Busby et al. (2006) [50]	96,6 %		846	559	1.406
Ureter (C66)	Busby et al. (2006) [50]	96,6 %		492	292	783
Harnblase (C67)	Landeskrebsregister ²	90,7 %	86,8 %	12.259	4.162	16.421
Urethra und sonst. Harnorgane (C68)	Visser et al. (2012) [51]	64,0 %		330	202	532
Summe (C65 – C68)				13.926	5.216	19.142
¹ Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der ableitenden Harnwege						
² Darstellung der gemittelten Angaben (<i>cf.</i> Tabelle 3-4)						

Die Berechnung der Inzidenz des Urothelkarzinoms basierend auf den inzidenten Fällen aller Karzinome der ableitenden Harnwege sowie den in Tabelle 3-5 dargestellten Angaben, ergibt eine **Inzidenz von insgesamt 19.142 Fällen des Urothelkarzinoms** für das Jahr 2018, wobei 13.926 Fälle bei Männern und 5.216 Fälle bei Frauen auftraten.

Um innerhalb der inzidenten Fälle des Urothelkarzinoms das Patientenkollektiv mit muskelinvasivem Urothelkarzinom zu ermitteln, folgt im Anschluss analog zur Herleitung der Prävalenz die Eingrenzung des Patientenkollektivs auf Patienten mit \geq pT2 nach TNM-Klassifikation [1]. Dafür wird erneut die Annahme getroffen, dass sich die Anteile der Patienten

mit \geq pT2 unabhängig von der Lokalisation des Urothelkarzinoms gleich verhalten. Basierend auf den Angaben des ZfKD für den Zeitraum 2013 – 2014, wird der Anteil der Patienten mit \geq pT2 mit 53,3 % für Männer bzw. 65,3 % für Frauen berücksichtigt [49].

Insgesamt ergibt sich so für das Jahr 2018 eine **Inzidenz von 10.828 Fällen** für das **muskelinvasive Urothelkarzinom**, mit 7.423 Fällen bei Männern und 3.406 Fällen bei Frauen.

Eine zusammenfassende Darstellung der Herleitung der Inzidenz findet sich in der folgenden Abbildung.

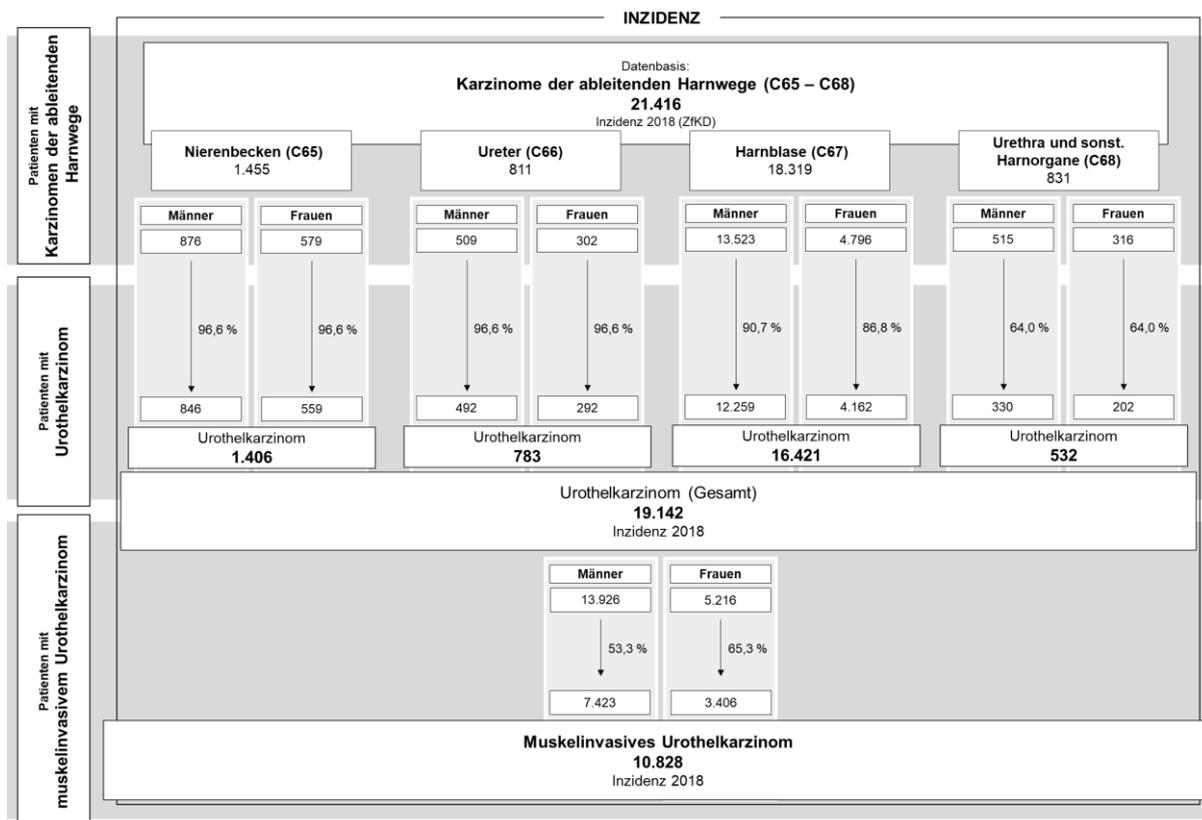


Abbildung 3-3: Herleitung der Inzidenz des muskelinvasivem Urothelkarzinoms [Quelle: Eigene Darstellung]

Alters- und Geschlechtsverteilung des Harnblasenkarzinoms

Etwa 90 % der Urothelkarzinome haben ihren Ursprung in der Blase, es handelt sich folglich um Harnblasenkarzinome welche nahezu ausschließlich im Erwachsenenalter auftreten, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt (cf. Abbildung 3-4). Es zeigt sich zudem eine starke Geschlechtsabhängigkeit der Prävalenz, so sind Männer deutlich stärker betroffen als Frauen (cf. Abbildung 3-4) [37].

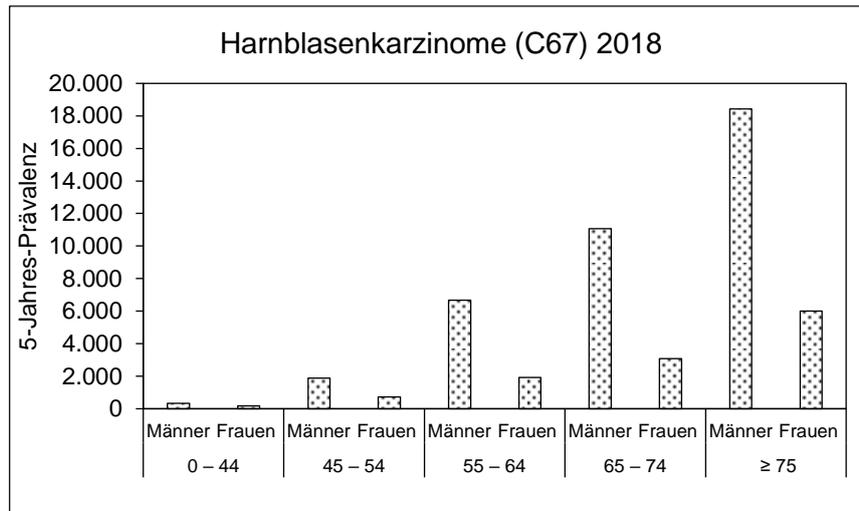


Abbildung 3-4: Darstellung der 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) nach Altersgruppe und Geschlecht (2018) [37]

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.

Um zu ermitteln, welche Änderung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten 5 Jahren zu erwarten ist, werden die vom ZfKD zur Verfügung stehenden Daten zur 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67, Zeitraum 2004 – 2018) herangezogen (cf. Tabelle 3-6) [52].

Unter der Annahme eines linearen Verlaufs kann mit Hilfe einer Regressionsgeraden auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten eine Einschätzung über die zu erwartende Entwicklung der Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) getroffen werden (cf. Abbildung 3-6, Tabelle 3-6). Da es sich bei 90 % der Urothelkarzinome um Harnblasenkarzinome handelt bzw. im Mittel etwa 90 % der Harnblasenkarzinome Urothelkarzinome sind (cf. vorheriger Abschnitt), wird diese Vorgehensweise als hinreichend genau bewertet, um eine Einschätzung der zu erwartenden Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Urothelkarzinoms vorzunehmen.

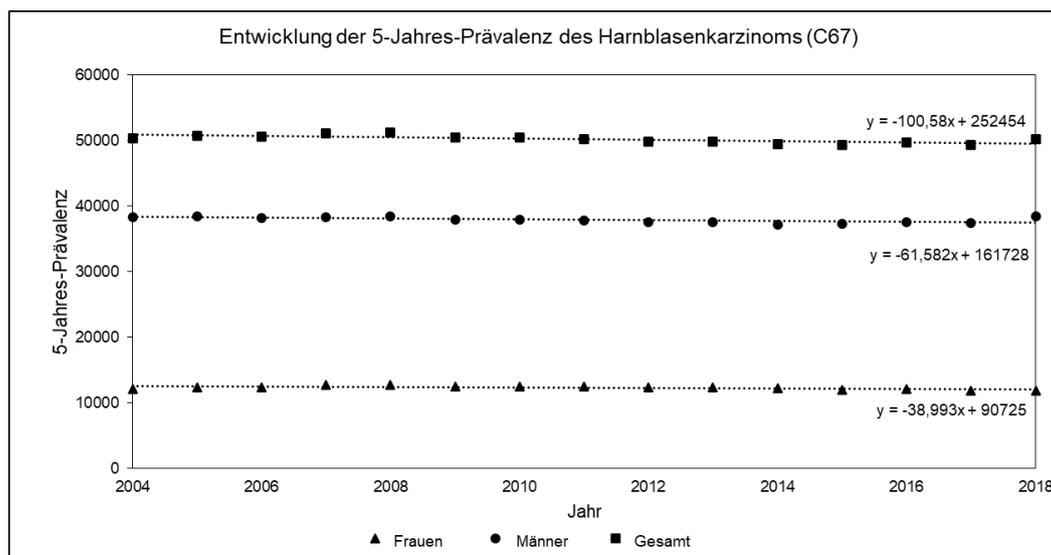


Abbildung 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) im Zeitraum 2004 – 2018 (Quelle: Eigene Darstellung basierend auf den Daten des ZfKDs [52])

Basierend auf der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) über den Zeitraum von 2004 – 2018 lässt sich für die nächsten 5 Jahre ein geringer Abfall der 5-Jahres-Prävalenz prognostizieren. Dieser Abfall betrifft sowohl Männer als auch Frauen. Ausgehend von einer 5-Jahres-Prävalenz für das Harnblasenkarzinom (C67) von 49.081 Fällen im Jahr 2022 (Männer: 37.209, Frauen: 11.881), zeigt sich für die nächsten 5 Jahre ein leichter Abfall von 503 Fällen auf insgesamt 48.578 Fälle (Männer: 36.901, Frauen: 11.686) im Jahr 2027 (cf. Tabelle 3-6). Daraus ergibt sich ein prozentualer Abfall von 0,01 % der 5-Jahres-Prävalenz über die nächsten 5 Jahre.

Tabelle 3-6: Bisherige und prognostizierte Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) bis zum Jahr 2027

Jahr	5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67)		
	Männer	Frauen	Gesamt
DATENBASIS			
2004	38.262	12.125	50.387
2005	38.405	12.374	50.779
2006	38.210	12.387	50.597
2007	38.359	12.742	51.101
2008	38.440	12.734	51.174
2009	37.937	12.510	50.447
2010	37.950	12.471	50.421
2011	37.766	12.504	50.270
2012	37.545	12.343	49.888
2013	37.513	12.325	49.838
2014			
2015			
2016			
2017			
2018			
2019			
2020			
2021			
2022	37.209	11.881	49.090
2023			
2024			
2025			
2026			
2027	36.901	11.686	48.587

Jahr	5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67)		
	Männer	Frauen	Gesamt
2014	37.225	12.229	49.454
2015	37.266	12.046	49.312
2016	37.581	12.142	49.723
2017	37.465	11.852	49.317
2018	38.378	11.873	50.251
PROGNOSE			
2019	37.394	11.998	49.383
2020	37.332	11.959	49.282
2021	37.271	11.920	49.182
2022	37.209	11.881	49.081
2023	37.148	11.842	48.981
2024	37.086	11.803	48.880
2025	37.024	11.764	48.780
2026	36.963	11.725	48.679
2027	36.901	11.686	48.578

Aufgrund des zu beobachtenden demographischen Wandels mit einer zunehmend älter werdenden Gesellschaft, wäre bei einem mittleren Erkrankungsalter von 73 bzw. 77 Jahren ein perspektivischer Anstieg der Inzidenz und Prävalenz des Urothelkarzinoms plausibel [1]. Gleichzeitig wurden in den letzten Jahrzehnten jedoch auch einige der ursächlichen Faktoren bekämpft. So ist die berufliche Exposition mit bspw. Azofarbstoffen stark zurückgegangen und potenziell gefährliche Inhalts-/Arzneistoffe wurden vom Markt genommen oder verboten (cf. Abschnitt 3.2.1). Zudem werden vermehrt Anstrengungen unternommen, den Raucheranteil der Bevölkerung zu reduzieren. Insgesamt ist anzunehmen, dass sich diese Aspekte positiv auf die Prävalenz und Inzidenz des Urothelkarzinoms auswirken und somit die Anzahl betroffener Patienten verringert wird. Genau das lässt sich auch in den altersstandardisierten Inzidenzraten erkennen, die insgesamt einen Rückgang der inzidenten Fälle zeigen (cf. folgender Abschnitt).

Das ZfKD stellt für den Zeitraum 2004 – 2018 altersstandardisierte Daten zur Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege zur Verfügung [53]. Diese Daten zeigen insgesamt einen Rückgang der inzidenten Fälle über die Indikationen C65 bis C68. Hauptsächlicher Treiber hierbei ist der Rückgang der inzidenten Fälle der Harnblasenkarzinome (C67), während sich die Inzidenz der Karzinome des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66) sowie sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68, inkl. Urethra) nahezu konstant verhält und somit keinen substanziellen Einfluss auf die Gesamtinzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege hat.

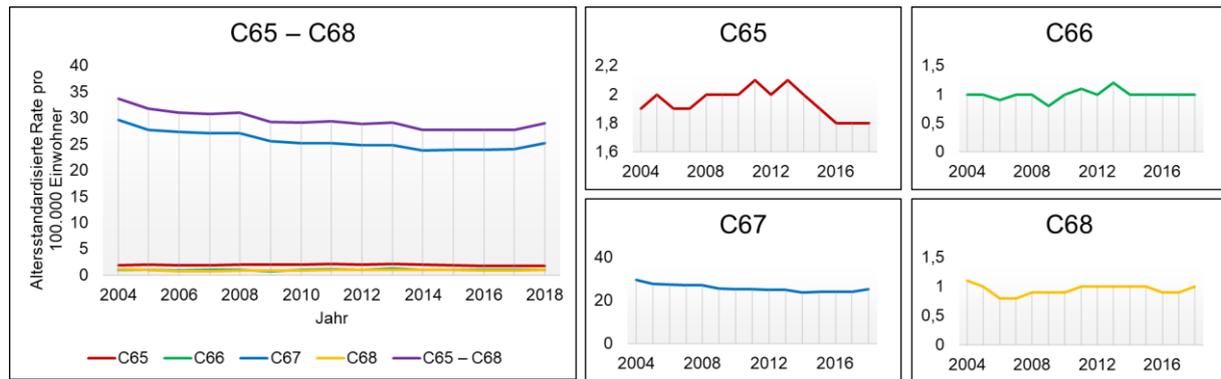


Abbildung 3-6: Altersstandardisierte Raten der Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68; 2004 – 2018). (Quelle: Eigene Darstellung basierend auf den Daten des ZfKDs [53])

Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz

Die dargestellten epidemiologischen Kennzahlen zum Urothelkarzinom unterliegen bestimmten Unsicherheiten. So umfassen die als Datenbasis verwendeten Angaben zum Harnblasenkarzinom (Prävalenz) lediglich etwa 90 % der Urothelkarzinome. Die Unsicherheit, die sich daraus ergibt, wurde in Form einer 10%igen Spanne berücksichtigt.

Die Angaben zum Anteil der Urothelkarzinome innerhalb der Harnblasenkarzinome aus den einzelnen Landeskrebsregistern variieren erwartungsgemäß zwischen den einzelnen Bundesländern, liegen jedoch insgesamt relativ nahe beieinander (73 – 95,6 %). Die Unsicherheit, die sich daraus ergibt, wurde in Form des gebildeten Mittelwerts, der für die weitere Berechnung verwendet wurde, berücksichtigt.

Im letzten Schritt der Herleitung der Prävalenz und Inzidenz erfolgte die Eingrenzung der Patientenpopulation auf die Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom auf Basis der vom ZfKD zur Verfügung gestellten prozentualen Angaben (Patienten mit $\geq pT2$). Dafür wird die Annahme getroffen, dass sich die Anteile der Patienten mit $\geq pT2$ unabhängig von der Lokalisation des Urothelkarzinoms gleich verhalten. Diese Annahme ist mit Unsicherheiten behaftet, die im Rahmen der dargestellten Herleitung nicht quantitativ erfasst werden können. Es wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass diese Unsicherheit keinen maßgeblichen Effekt auf die dargestellten epidemiologischen Kennzahlen hat.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 (OPDIVO®)	Teilpopulation A Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind	684 – 827
	Teilpopulation B Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind	350 – 456

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

Bestimmung der Zielpopulation – Hintergrund

Die Zielpopulation von Nivolumab (OPDIVO®) umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion. Gemäß der Festlegung der zVT durch den G-BA ergibt sich zudem eine Unterteilung der Zielpopulation in

- A) Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind und
- B) Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind.

Die Herleitung der Zielpopulation verläuft in einem mehrstufigen Prozess, der in Abbildung 3-7 dargestellt ist⁵. Basierend auf der vom Bundesamt für Statistik veröffentlichten Fallpauschalen-bezogenen Krankenhausstatistik (*Diagnosis Related Groups*, DRG-Statistik) für das Jahr 2020, wird für die Herleitung der Zielpopulation zunächst die Anzahl der durchgeführten vollständigen Resektionen der Harnblase und der ableitenden Harnwege im Anwendungsgebiet bestimmt [54]. Unter Berücksichtigung der anteiligen Krankheitsstadien (UICC I – IV) erfolgt im Weiteren die Einschränkung der Population auf Patienten mit hohem Rezidivrisiko (UICC-Stadium \geq III). Gemäß der vom G-BA festgelegten zVT wird im Folgenden eine Einschätzung der Anteile der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet sind bzw. für eine Cisplatin-Therapie geeignet sind, vorgenommen. Abschließend wird gemäß Zulassung der Anteil der Patienten bestimmt, der eine Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % aufweist.

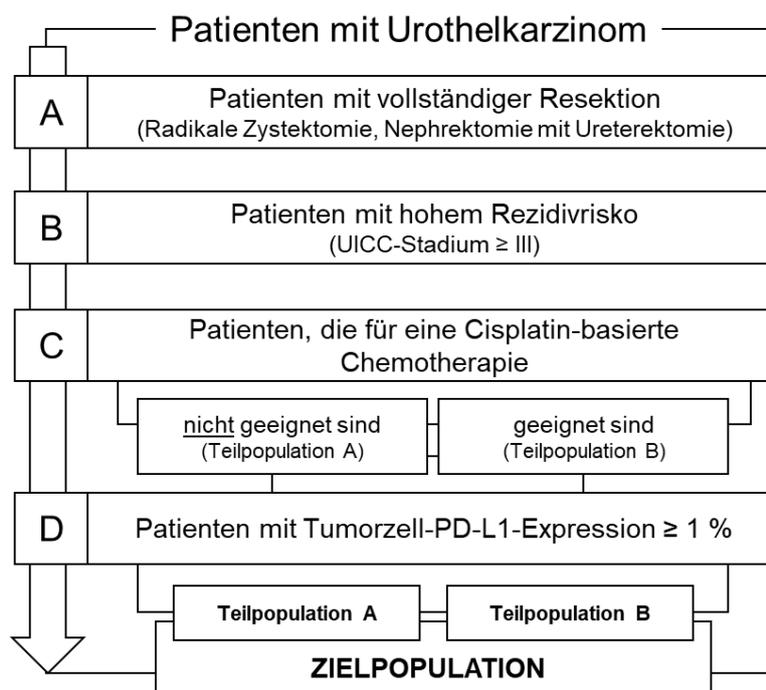


Abbildung 3-7: Herleitung der Zielpopulation von Nivolumab (OPDIVO[®]) im Anwendungsgebiet muskelinvasives Urothelkarzinom [Quelle: Eigene Darstellung]

Detaillierte Berechnungsschritte zur Herleitung der Anzahl an Patienten sind dem beigefügten Excel-Modell zu entnehmen [36].

A: Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom und einer radikalen Resektion

Als Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation diente die vom Bundesamt für Statistik zur Verfügung gestellte DRG-Statistik für das Jahr 2020. In der Erhebung sind Daten aller Krankenhäuser, die nach dem DRG-Vergütungssystem abrechnen und dem Anwendungsbereich des § 1 Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) unterliegen, berücksichtigt. Es werden

⁵Die Herleitung der Zielpopulation erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft[®] Excel[®], so dass sich Rundungsdifferenzen in Bezug auf die im Dossier angegebenen Werte ergeben können.

alle Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) auf Ebene des OPS-Endstellers (ohne Duplikate auf Ebene des kodierbaren Endpunktes) der im Berichtsjahr aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Patientinnen und Patienten nach Altersgruppen und Geschlecht erhoben und veröffentlicht [54].

In Abhängigkeit der Lokalisation des muskelinvasivem Urothelkarzinoms (Harnblase vs. obere Harnwege) wird bei Patienten eine *radikale Zystektomie* (OPS-Code: 5-576) oder eine *Nephrektomie mit Ureterektomie* (OPS-Code: 5-554) als operative Standardtherapie vorgenommen (cf. Abschnitt 3.2.1). Die Durchführung einer *Ureterektomie ohne Nephrektomie* wird beim muskelinvasivem Urothelkarzinom in der Regel nicht vollzogen, so dass diese im Weiteren keine Berücksichtigung findet.

Bei etwa 90 % der betroffenen Patienten ist das Urothelkarzinom in der Harnblase lokalisiert [38]. Da die radikale Zystektomie zudem nahezu ausschließlich bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom durchgeführt wird, kann mit Hilfe der DRG-Statistik eine präzise Einschätzung der tatsächlichen Fallzahlen vorgenommen werden. Im Jahr 2020 wurden insgesamt 7.339 radikale Zystektomien gemeldet, wobei diese nahezu ausschließlich, d. h. in 7.335 Fällen, bei erwachsenen Patienten (> 20 Jahre) durchgeführt wurden. Von den insgesamt 7.335 radikalen Zystektomien bei erwachsenen Patienten wurden 5.844 (79,7 %) bei Männern und 1.491 (20,3 %) bei Frauen durchgeführt [54].

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten mit radikaler Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie gemäß der Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik, Destatis) für das Jahr 2020 [54]

OPS-Code	Beschreibung	Anzahl der Patienten: Gesamt	Anzahl der Patienten: > 20 Jahre
RADIKALE ZYSTEKTOMIE¹			
5-576.20	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, beim Mann: Offen chirurgisch	4.071	4.070
5-576.21	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, beim Mann: Laparoskopisch	506	506
5-576.2x	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, beim Mann: Sonstige	11	11
5-576.30	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Offen chirurgisch	797	795
5-576.31	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Laparoskopisch	154	154
5-576.3x	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Sonstige	7	7
5-576.40	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, beim Mann: Offen chirurgisch	221	221

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

OPS-Code	Beschreibung	Anzahl der Patienten: Gesamt	Anzahl der Patienten: > 20 Jahre
5-576.41	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, beim Mann: Laparoskopisch	22	22
5-576.4X	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, beim Mann: Sonstige	3	3
5-576.50	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Offen chirurgisch	41	41
5-576.51	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Laparoskopisch	14	14
Radikale Zystektomie: Männer		5.847	5.844
5-576.60	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie bei der Frau: Offen chirurgisch	767	767
5-576.61	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie bei der Frau: Laparoskopisch	80	80
5-576.6x	Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie bei der Frau: Laparoskopisch	5	5
5-576.70	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie bei der Frau: Offen chirurgisch	570	569
5-576.71	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie bei der Frau: Laparoskopisch	67	67
5-576.7x	Radikale Zystektomie mit Urethrektomie bei der Frau: Sonstige	3	3
Radikale Zystektomie: Frauen		1.492	1.491
Radikale Zystektomie: Insgesamt		7.339	7.335
NEPHREKTOMIE, RADIKAL, MIT URETEREKTOMIE¹			
5-554.50	Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie: Offen chirurgisch lumbal	505	500
5-554.51	Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie: Offen chirurgisch abdominal	449	415
5-554.52	Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie: Thorakoabdominal	18	17
5-554.53	Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie: Laparoskopisch	660	648
5-554.5x	Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie: Sonstige	7	7
5-554.b0	Nephrektomie, mit Ureterektomie: Offen chirurgisch lumbal	719	687
5-554.b1	Nephrektomie, mit Ureterektomie: Offen chirurgisch abdominal	525	501

OPS-Code	Beschreibung	Anzahl der Patienten: Gesamt	Anzahl der Patienten: > 20 Jahre
5-554.b2	Nephrektomie, mit Ureterektomie: Thorakoabdominal	5	5
5-554.b3	Nephrektomie, mit Ureterektomie: Laparoskopisch	754	717
5-554.bx	Nephrektomie, mit Ureterektomie	12	9
Gesamt	Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie	3.654	3.506
¹ Da die DRG-Codes der <i>Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie</i> keine Einteilung nach Geschlecht vorsehen – wie das bei der radikalen Zystektomie der Fall ist – wird in diesem Fall ausschließlich die Gesamtanzahl der Prozeduren berücksichtigt.			

Bei Patienten mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom der oberen Harnwege wird in der Regel eine Nephrektomie mit Ureterektomie durchgeführt. Insgesamt wurde diese Prozedur im Jahr 2020 bei 3.654 Patienten bzw. bei 3.506 erwachsenen Patienten (> 20 Jahre) vorgenommen. Neben dem muskelinvasiven Urothelkarzinom wird die Nephrektomie mit Ureterektomie noch aufgrund einer Reihe weiterer Indikationen, wie bspw. beim Nierenzellkarzinom, durchgeführt. Anders als bei der radikalen Zystektomie ist das muskelinvasive Urothelkarzinom nicht die vorherrschende Indikation für diese operative Maßnahme. Eine präzise Einschätzung, wie viele der Operationen für die Indikation muskelinvasives Urothelkarzinom durchgeführt wurden, ist anhand der DRG-Statistik nicht möglich. Aufgrund der großen damit verbundenen Unsicherheit wird die Anzahl der Nephrektomien mit Ureterektomie für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation daher nicht herangezogen.

Stattdessen wird folgendermaßen vorgegangen: Unter der Annahme, dass die 7.335 bei erwachsenen Patienten durchgeführten radikalen Zystektomien 90 % der Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom abbilden (*cf.* Abschnitt 3.2.3), lässt sich der verbleibende Anteil von 10 % (Patienten mit Nephrektomie mit Ureterektomie) näherungsweise ermitteln und in Form einer Spanne berücksichtigen [1]. Dieser Anteil beträgt in absoluten Zahlen 815, ist jedoch mit Unsicherheiten verbunden⁶. Unter Annahme desselben Geschlechterverhältnisses wie bei den Patienten, bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde, ergibt sich innerhalb der 815 Prozeduren eine Verteilung von 649 männlichen Patienten und von 166 weiblichen Patienten.

Demnach erfolgte im Jahr 2020 ausgehend von den Zahlen der DRG-Statistik bei **7.335 – 8.150 Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom eine vollständige Resektion** (Männer: 5.844 – 6.493; Frauen: 1.491 – 1.657).

⁶ Rechnung: 7.335 = 90 %; 8.150 = 100 %; 815 = 10 %

B: Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, einer vollständigen Resektion und einem hohen Rezidivrisiko

Bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom wird die Inzidenz von Tumorrezidiven nach einer radikalen Zystektomie maßgeblich durch die histopathologischen Merkmale bzw. Risikofaktoren beeinflusst. Als prädiktive Faktoren für ein erhöhtes Risiko eines Tumorrezidivs weisen die deutschen Leitlinien dabei auf ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium (\geq pT3) und/oder Lymphknotenbefall (pN+) hin (S. 218 in [1]).

Nach Angaben der deutschen S3-Leitlinie soll für die Stadieneinteilung unter Berücksichtigung der entsprechenden T-Kategorien die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden (S. 90 in [1]). Patienten mit hohem Rezidivrisiko (\geq pT3 oder pN+) werden hierbei durch ein UICC-Stadium von III oder höher abgebildet (cf. Tabelle 3-2). Der Anteil der Patienten mit hohem Rezidivrisiko aus den 7.335 – 8.150 Patienten mit vollständiger Resektion wird entsprechend im Folgenden über das UICC-Stadium bestimmt, als Grundlage dafür dienen die Daten des ZfKDs [55]. Gemäß diesen Daten liegt der Anteil von Männern mit UICC-Stadium \geq III bei 56,1 % und von Frauen bei 62,3 %⁷. Unter Berücksichtigung dieser Anteile ergibt sich für die **Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, einer vollständigen Resektion und einem hohen Rezidivrisiko** eine Zahl von insgesamt **4.206 – 4.673 Patienten** bzw. von 3.276 – 3.640 Männern und 929 – 1.033 Frauen.

C: Anteile der Patienten im Anwendungsgebiet, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind bzw. nicht geeignet sind.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zVT ist im Weiteren eine Unterteilung der Zielpopulation in Abhängigkeit der Eignung für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie vorzunehmen.

Alleine aufgrund einer Niereninsuffizienz können 30 – 50 % der Patienten mit Urothelkarzinom keine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten. Da weitere Faktoren, wie bspw. verschiedene Komorbiditäten oder auch eine vorherige neoadjuvante Therapie zusätzlich dazu führen, dass Patienten die Voraussetzung für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht erfüllen, ist davon auszugehen, dass der tatsächliche Anteil höher ist. Dass die Angabe von 30 – 50 % mit Unsicherheiten verbunden ist, wurde in früheren Verfahren auch vom IQWiG bzw. G-BA angemerkt. Aus diesem Grund erfolgte für das vorliegende Dossier eine systematische Literaturrecherche mit dem Ziel, die Eignung bzw. Nicht-Eignung für eine Cisplatin-basierte Therapie zu untersuchen. Im Rahmen dieser systematischen Literaturrecherche wurde basierend auf den Patienten mit Urothelkarzinom und pT3/pT4 in Deutschland, die eine adjuvante Therapie erhalten haben, der Anteil der Patienten ermittelt, die prinzipiell für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Nutzenbewertungsverfahren D-293 [56], [30]). Der Anteil der Patienten mit pT3/pT4, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, beträgt

⁷ Da Patienten mit Stadium I in der Regel keine radikale Zystektomie bzw. Nephrektomie mit Ureterektomie erhalten, werden diese Patienten hier nicht berücksichtigt. Entsprechend wurden die vom ZfKD veröffentlichten Angaben zu Patienten mit Stadium \geq III umgerechnet, da diese sich auf die Gesamtpopulation, d. h. Patienten mit Stadium I, II, III und IV (= 100 %) beziehen. Dafür wurden die Anteile so umgerechnet, dass sie sich insgesamt auf die Stadien II, III und IV beziehen (= 100 %).

demnach 32,0 – 37,5 %. Über die Bildung des Kehrwerts ergibt sich daraus ein Anteil von 62,5 – 68,0 % Patienten mit pT3/pT4, die nicht für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind.

Ausgehend von der zuvor ermittelten Anzahl der Patienten mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom, einer vollständigen Resektion und einem hohen Rezidivrisiko von 4.206 – 4.673 Patienten bzw. von 3.276 – 3.640 Männern und 929 – 1.033 Frauen ergeben sich für die Zielpopulation gemäß der Einteilung entsprechend der vom G-BA festgelegten zVT die folgenden Anteile:

- Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind (62,5 – 68,0 % bei pT3/pT4)
 - Gesamt: 2.629 – 3.178⁸
 - Männer: 2.048 – 2.475
 - Frauen: 581 – 702
- Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (32,0 – 37,5 % bei pT3/pT4)
 - Gesamt: 1.346 – 1.752⁹
 - Männer: 1.048 – 1.365
 - Frauen: 297 – 387.

D: Patienten im Anwendungsgebiet mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab indiziert als „*Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC*“ [23].

Für die Ermittlung von Angaben, die für die Einschränkung der Population auf Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (PD-L1 TC ≥ 1 %) verwendet werden können, wurde eine orientierende Recherche durchgeführt. Im Rahmen dieser Recherche konnte keine Quelle identifiziert werden, die Angaben zum Anteil der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % im vorliegenden Anwendungsgebiet macht.

In der Zulassungsstudie CA209-274 beträgt der Anteil an Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % 39,8 %. Da für die Studie jedoch ein prädefiniertes Anteil an Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % rekrutiert wurde, ist dieser Anteil voraussichtlich überschätzt. Aus diesem Grund werden im Folgenden Angaben zur PD-L1-Expression früherer Nutzenbewertungsverfahren in der gleichen onkologischen Entität herangezogen. Diese Angaben entstammen verschiedenen klinischen Studien in der Indikation metastasiertes Urothelkarzinom, in denen die PD-L1-Expression erhoben wurde [57-59]. Im Mittel beträgt der Anteil der PD-L1-positiven Patienten

⁸ Rechnung: $4.206 \times 62,5 \% = 2.629$, $4.673 \times 68,0 \% = 3.178$

⁹ Rechnung: $4.206 \times 32,0 \% = 1.346$, $4.673 \times 37,5 \% = 1.752$

in diesen Studien 29,3 %¹⁰. Ausgehend von der zuvor ermittelten Anzahl der Patienten mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom, einer radikalen Resektion und einem hohen Rezidivrisiko, die für eine Therapie mit Cisplatin nicht geeignet bzw. geeignet sind, ergeben sich demnach die folgenden Anteile:

- Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %
 - Gesamt: 769 – 930
 - Männer: 599 – 724
 - Frauen: 170 – 206
- Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %
 - Gesamt: 394 – 513
 - Männer: 307 – 400
 - Frauen: 87 – 113.

GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung der vom Bundesamt für Statistik veröffentlichten Daten zur deutschen Bevölkerung für das Jahr 2020 sowie dem vom Bundesministerium für Gesundheit veröffentlichten Anteil der GKV-Versicherten kann der Anteil an GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation ermittelt werden. Folgende Angaben für das Jahr 2020 werden der Berechnung zugrunde gelegt:

- Deutsche Bevölkerung über 20 Jahre¹¹ [60]: 67.820.457
- GKV-Versicherte über 20 Jahre¹¹ [61]: 60.319.829
- Prozentualer Anteil der GKV-Versicherten > 20 Jahre¹¹: 88,94 %.

Unter Berücksichtigung dieser Angaben ergeben sich für die Zielpopulation die folgenden Anteile an GKV-Versicherten:

- Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind
 - Gesamt: 684 – 827
 - Männer: 533 – 644

¹⁰ Patienten mit PD-L1-Expression der Tumor-infiltrierenden Immunzellen ≥ 5 %: 26,9 % [57]; Patienten mit PD-L1-Expression *Combined positive score* (CPS) ≥ 10 : 31,2 % bzw. 29,7 % [59]. Im Mittel ergibt sich ein Anteil an PD-L1-positiven Patienten von 29,3 %. Nicht berücksichtigt wurde die Angabe 47,2 % (Keynote 361) aufgrund der Selektivität der Studienpopulation [59].

¹¹ Die Datengrundlage für die Herleitung der Zielpopulation ist Anzahl der durchgeführten radikalen Zystektomien bei erwachsenen Patienten (DRG-Statistik 2020). Diese Angaben beziehen sich auf erwachsene Patienten > 20 Jahre. Aus diesem Grund wurde für die Ermittlung des GKV-Anteils ebenfalls eine Eingrenzung auf Erwachsene > 20 Jahre vorgenommen.

- Frauen: 151 – 183
- Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind
 - Gesamt: 350 – 456
 - Männer: 273 – 355
 - Frauen: 77 – 101.

Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung

Für die Herleitung der Zielpopulation von Nivolumab wurden mehrere Annahmen getroffen, die mit Unsicherheiten verbunden sind. So liegen keine präzisen absoluten Angaben der im Anwendungsgebiet durchgeführten chirurgischen Eingriffe außerhalb der Harnblase, d. h. der Nephrektomien mit Ureterektomie, vor. Das muskelinvasive Urothelkarzinom stellt nicht die vorherrschende Indikation der Nephrektomie mit Ureterektomie dar, diese wird auch aufgrund einer Reihe weiterer Indikationen durchgeführt. Entsprechend der Angaben in der Fachliteratur, dass 90 % der Patienten ein Urothelkarzinom mit Lokalisation in der Harnblase haben und bei 10 % der Patienten das Urothelkarzinom außerhalb der Harnblase lokalisiert ist, wird die Annahme getroffen, dass bei etwa 10 % der Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom eine Nephrektomie mit Ureterektomie durchgeführt wird. Um dieser Unsicherheit zu begegnen, wurde eine Spanne gebildet, mit der Anzahl der radikalen Zystektomien als Untergrenze und der gleichen Zahl + 10 % angenommene Nephrektomien mit Ureterektomie als Obergrenze.

Bei der Herleitung der Zielpopulation wurde die Eingrenzung der Patienten mit hohem Rezidivrisiko anhand des UICC-Stadiums (\geq III) vorgenommen. Patienten, die zuvor bereits eine neoadjuvante Therapie erhielten, haben nach allgemeinem Konsens ebenfalls ein hohes Rezidivrisiko, sofern der Tumor nach der Behandlung noch als \geq ypT2 (UICC-Stadium II) oder ypN+ klassifiziert wird. Der Anteil dieser Patienten kann im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation nicht quantitativ berücksichtigt werden, da für Deutschland keine validen Angaben für Patienten mit neoadjuvanter Therapie in Verbindung mit dem postoperativen Tumorstadium vorliegen. Die Anzahl dieser Patienten wird als gering eingeschätzt, führt jedoch insgesamt zu einer leichten Unterschätzung der ermittelten Zielpopulation.

Des Weiteren lassen sich in der Literatur unterschiedliche Angaben über die (Nicht-)Eignung von Patienten für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie finden. Auch hieraus ergibt sich eine gewisse Ungenauigkeit, die zu leicht abweichenden absoluten Angaben führen kann.

Für die Eingrenzung der Population auf Patienten mit PD-L1 TC \geq 1 % konnte im Rahmen einer orientierenden Recherche keine geeignete Quelle identifiziert werden. Da zudem für die Zulassungsstudie CA209-274 ein prädefiniertes Anteil an Patienten mit PD-L1 TC \geq 1 % rekrutiert wurde und dieser Anteil voraussichtlich überschätzt ist, wurden Angaben früherer Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet metastasiertes Urothelkarzinom für die Berechnung der Zielpopulation herangezogen. Diese Angaben sind mit verschiedenen Unsicherheiten versehen. So gibt es beispielsweise verschiedene Methoden, den Grad der PD-L1-Expression zu bestimmen, die auf verschiedenen Zelltypen und auf verschiedenen Testsystemen basieren. Darüber hinaus gibt es verschiedene Scoring-Systeme zur Bewertung der PD-L1-Expression, deren unterschiedliche Berechnungsweisen einen direkten Vergleich

zusätzlich erschweren. Die im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers herangezogenen Angaben basieren auf Daten zu Patienten mit PD-L1-Expression der Tumor-infiltrierenden Immunzellen $\geq 5\%$ sowie Patienten mit PD-L1-Expression CPS ≥ 10 . Da Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ indiziert ist, ist im vorliegenden Fall insgesamt von einer leichten Unterschätzung der ermittelten Zielpopulation auszugehen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 (OPDIVO®)	Teilpopulation A Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind	Beträchtlicher Zusatznutzen	684 – 827

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der im vorherigen Abschnitt hergeleiteten Teilpopulation A (Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind) der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Nivolumab. Eine weitere Einteilung der Teilpopulation wurde nicht vorgenommen, da keine Hinweise auf eine unterschiedliche Wirksamkeit zwischen Patientengruppen vorliegen (cf. Modul 4).

Entsprechend der Herleitung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers, liegt für Teilpopulation A, d. h. für die Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, ein „Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ vor.

Für Teilpopulation B, d. h. Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, wurden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung keine Daten dargestellt, so dass für diese Teilpopulation ein Zusatznutzen nicht belegt werden konnte.

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.

Informationen im Abschnitt Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) wurden primär der deutschen Leitlinie entnommen. Ergänzend wurden zudem europäische sowie internationale Leitlinien berücksichtigt. Zusätzlich wurden an spezifischen Stellen relevante Einzelarbeiten zitiert.

Informationen zum therapeutischen Bedarf (Abschnitt 3.2.2) wurden neben den medizinischen Leitlinien ausgewählten Fachpublikationen entnommen. Die Ableitung der Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs durch Nivolumab erfolgte auf Basis des zugelassenen Anwendungsgebiets von Nivolumab sowie den in Modul 4 dargestellten Daten.

Die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz des muskelinvasiven Urothelkarzinoms basiert auf den vom ZfKD zur Verfügung gestellten epidemiologischen Kennzahlen zum Harnblasenkarzinom bzw. zu den Karzinomen der ableitenden Harnwege für das Jahr 2018 (www.krebsdaten.de/abfrage).

Für die Eingrenzung auf Patienten mit Urothelkarzinom wurden die entsprechenden prozentualen Angaben der Landeskrebsregister berücksichtigt, die an entsprechender Stelle referenziert sind. Für die Eingrenzung auf Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom wurden die Angaben des ZfKD zu T-Stadien herangezogen, die im Rahmen des Berichts „Krebs in Deutschland 2017/2018“ zur Verfügung gestellt wurden.

Die Herleitung der Zielpopulation erfolgte auf Basis der vom Bundesamt für Statistik zur Verfügung gestellten DRG-Statistik für das Jahr 2020. Die Angaben zu Patienten mit Urothelkarzinom und UICC-Stadien \geq III entstammen dem Jahresbericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ vom ZfKD, der im Jahr 2021 veröffentlicht wurde.

Die Einteilung der Teilpopulation A und B, d. h. der Patienten, die für eine adjuvante Cisplatinbasierte Therapie geeignet sind bzw. es nicht sind, erfolgte analog zum früheren Nutzenbewertungsverfahren von Nivolumab in der Indikation Urothelkarzinom (D-293) [56]. Dabei wurden die prozentualen Angaben der im früheren Verfahren durchgeführten Herleitung für die Berechnung berücksichtigt.

Die Angaben zum Anteil der Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % entstammen früheren Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Urothelkarzinom. Dabei wurden die prozentualen Angaben der im früheren Verfahren durchgeführten Herleitung für die Berechnung gemittelt [57-59].

Um den Anteil der GKV-Versicherten (\geq 20 Jahre) innerhalb der Zielpopulation zu ermitteln, wurde neben der Bevölkerungszahl für das Jahr 2020 (www.destatis.de) die verfügbare Anzahl von in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen (\geq 20 Jahre) für das Jahr 2020 (www.gbe-bund.de) ermittelt.

Die Angaben in Abschnitt 3.2.5 resultieren aus den in den Abschnitten 3.2.4 und 3.1.1 dargestellten Daten zur Zielpopulation sowie der Ableitung des Zusatznutzens in Modul 4.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Leitlinienprogramm Onkologie (2020): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. [Zugriff: 31.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038OL1_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf.

2. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. (2006): Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*; 49(3):466-77.
3. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG (2006): Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol*; 176(2):486-92.
4. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. (2005): Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*; 23(21):4602-8.
5. Gartrell BA, Sonpavde G (2013): Emerging drugs for urothelial carcinoma. *Expert Opinion on Emerging Drugs*; 18(4):477-94.
6. Cancer Research UK (2018): Bladder cancer, types, stages and grades [Zugriff: 31.03.2022]. URL: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bladder-cancer/types-stages-grades/stages>.
7. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2020): MAK- und BAT-Werte-Liste 2020. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2020/Iss1/Doc001/mbw1_2020_deu.pdf.
8. Bolt HM, Golka K (2007): Berufsbedingte Krebserkrankungen - Altlasten oder aktuelle Bedrohung? *Dtsch Med Wochenschr*; 132(4):133-4.
9. International Agency for Research on Cancer (IARC) (2004): Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <https://publications.iarc.fr/publications/media/download/2637/ed53d5896888e090c2f9bd5f34d8d8d1d6547a25.pdf>.
10. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. (2000): Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *International journal of cancer*; 86(2):289-94.
11. Abol-Enein H (2008): Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scandinavian Journal of Urology*; 42(Suppl 218):79-84.
12. Massey BD, Nation EF, Gallup CA, Hendricks ED (1965): Carcinoma of the Bladder: 20-year Experience in Private Practice. *J Urol*; 93:212-6.
13. Wallace DM, Harris DL (1965): Delay in treating bladder tumours. *Lancet (London, England)*; 2(7407):332-4.
14. Hendry WF, Manning N, Perry NM, Whitfield HN, Wickham JEA (1981): The effects of a haematuria service on the early diagnosis of bladder cancer. In: *Bladder cancer: Principles of combination therapy*. London (England): Butterworths 19-25.
15. Carson CC, 3rd, Segura JW, Greene LF (1979): Clinical importance of microhematuria. *Jama*; 241(2):149-50.
16. Golin AL, Howard RS (1980): Asymptomatic microscopic hematuria. *J Urol*; 124(3):389-91.
17. Fracchia JA, Motta J, Miller LS, Armenakas NA, BerrySchumann G, Greenberg RA (1995): Evaluation of asymptomatic microhematuria. *Urology*; 46(4):484-9.
18. Turner AG, Hendry WF, Williams GB, Wallace DM (1977): A haematuria diagnostic service. *British medical journal*; 2(6078):29-31.

19. Cox CE, Cass AS, Boyce WH (1969): Bladder cancer: a 26-year review. *J Urol*; 101(4):550-8.
20. Farrow GM, Utz DC, Rife CC, Greene LF (1977): Clinical Observations on Sixty-nine Cases of in Situ Carcinoma of the Urinary Bladder. *Cancer Research*; 37(8 Part 2):2794-8.
21. Waingankar N, Jia R, Marqueen KE, Audenet F, Sfakianos JP, Mehrazin R, et al. (2019): The impact of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy on conditional survival among patients with muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*; 37(9):572.e21-.e28.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-205.
23. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. (2006): Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*; 176(6):2414-22.
25. Thalgott M, Tauber R, Gschwend JE, Hauner K (2017): Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms der Harnblase. *Onkologie heute*; 7:50-6.
26. Accord Healthcare B. V. (2011): Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Eldefrawy A, Soloway MS, Katkooori D, Singal R, Pan D, Manoharan M (2012): Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: The likelihood of initiation and completion. *Indian journal of urology*; 28(4):424-6.
28. Rehman S, Crane A, Din R, Raza SJ, Shi Y, Wilding G, et al. (2013): Understanding Avoidance, Refusal, and Abandonment of Chemotherapy Before and After Cystectomy for Bladder Cancer. *Urology*; 82(6):1370-5.
29. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. (2006): Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*; 107(3):506-13.
30. Bristol-Myers Squibb (BMS) (2017): Systematische Literatursuche zum Anteil von Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie bei Urothelkarzinom.
31. Bristol-Myers Squibb (BMS) (2021): Systematische Literatursuche zum Anteil von Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie bei Urothelkarzinom – Update.
32. Kim HS, Seo HK (2018): Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma. *Investigative and clinical urology*; 59(5):285-96.
33. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, Albers P, Oudard S, Castellano D, et al. (2021): Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 22(4):525-37.
34. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. (2017): Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*; 18(3):312-22.
35. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. (2016): Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032):

- a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*; 17(11):1590-8.
36. Bristol Myers Squibb (BMS) (2022): Excel-Modell zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet "Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion" in der Nutzenbewertung von Nivolumab (OPDIVO®).
37. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2021): Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
38. Bochner BH, Hansel DE, Efstathiou JA, Konety B, Lee CT, McKiernan JM, et al. (2017): Urinary Badder. In: *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed ed Chicago*. Springer Nature; 757-65.
39. Geiss K, Hakimhashemi A, Hornung C, Lovric A, Meyer M, Petsch S, et al. (2020): Jahresbericht 2018 des Bayerischen Krebsregisters, Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014. [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/krebsregister/doc/Jahresberichte/Jahresbericht_2018.pdf.
40. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (EKN), Klinisches Krebsregister Niedersachsen (KKN), Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen (2020): Krebs in Niedersachsen, Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017-2018. [Zugriff: 03.03.2022]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/JB2020/JB2020%20EKN%20KKN%20KLast%20Gesamt.pdf>.
41. Brücher V, Kajüter H, Khil L, Krieg V, Kühling L, Mattauch V, et al. (2020): Jahresbericht Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2017. [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Jahresbericht_2017_final_1.pdf.
42. Krebsregister Rheinland-Pfalz (2020): Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/21. [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2020/KRB2020_Web.pdf.
43. Krebsregister Saarland (2021): Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen, Harnblasenkarzinom (C67). [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/ergebnisse-auswertungen/>.
44. Krebsregister Schleswig-Holstein (2022): Krebsregister Schleswig-Holstein: Harnblase (ICD-10 C67, D09.0, D41.4). [Zugriff: 03.03.2022]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte>.
45. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern (2021): Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern, Diagnosejahre 2008-2018 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://www.kkr-mv.de/veroeffentlichungen/>.

46. Gemeinsame Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen (2021): Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2010 – 2019. [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user_upload/dokumente/auswertungen/Jahresbericht_KKR_Sachsen_2021.pdf.
47. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration (2020): Krebs in Hessen 2020, Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.
48. Hamburgisches Krebsregister (2020): Hamburgisches Krebsregister: Harnblase (ICD-10 C67, D09.0, D41.4). [Zugriff: 03.03.2022]. URL: <https://www.hamburg.de/krebsregister/>.
49. Kraywinkel K, Fiebig J, Schulz GB (2018): Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe; 24(1):6-13.
50. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, Kamat AM, Dinney CP, Grossman HB, et al. (2006): Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. Urology; 67(3):518-23.
51. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. (2012): Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. European journal of cancer; 48(4):456-64.
52. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) (2021): Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
53. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) (2021): Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
54. Bundesamt für Statistik (Destatis) (2021): Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (Diagnosis Related Groups, DRG-Statistik) 2020.
55. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publicationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab; Verfahrensnummer D-293. [Zugriff: 31.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3170/2017-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-293_BAnz.pdf.
57. Roche Pharma AG (2017): Modul 3 B - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden [Zugriff: 17.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2118/2017-09-25_Modul3B_Atezolizumab.pdf.

58. MSD Sharp & Dohme GmbH (2018): Modul 3 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. [Zugriff: 17.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2849/2018-12-20_Modul3A_Pembrolizumab.pdf.
59. MSD Sharp & Dohme GmbH (2021): Modul 3 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. [Zugriff: 17.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4569/2021_04_01_Modul3A_Pembrolizumab.pdf.
60. Bundesamt für Statistik (Destatis) (2021): Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. [Zugriff: 13.03.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Home/inhalt.html>.
61. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021): KM 6-Statistik. [Zugriff: 16.02.2021]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>.

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 3-10 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 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion	In Zyklen: alle 2 Wochen 240 mg Max. 12 Monate	26	1
		oder In Zyklen: alle 4 Wochen 480 mg Max. 12 Monate	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation A: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie <u>nicht</u> geeignet				
Beobachtendes Abwarten				
Beobachtendes Abwarten	Teilpopulation A	Patientenindividuell unterschiedlich		
Teilpopulation B: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet				
Cisplatin + Gemcitabin				
Cisplatin (z. B. Cisplatin Accord) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Teilpopulation B	In Zyklen: Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus 70 mg/m ² Körperoberfläche nach Gemcitabin	17,4	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)
Gemcitabin (z. B. Gemcitabin Aqvida) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Teilpopulation B	In Zyklen: Tag 1 und 8 in einem 21-tägigen Zyklus 1.000 mg/m ² Körperoberfläche	34,8	1
Cisplatin + Methotrexat				
Cisplatin (z. B. Cisplatin Accord) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Teilpopulation B	In Zyklen: Tag 2 eines 28-tägigen Zyklus 70 mg/m ² Körperoberfläche	13	1
Methotrexat (z. B. Methotrexat Accord) Injektionslösung	Teilpopulation B	In Zyklen: Tag 1, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus 30 mg/m ² Körperoberfläche	39	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Nivolumab (OPDIVO®)

Das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab (OPDIVO®) kann entsprechend der Fachinformation einmal alle 2 Wochen oder einmal alle 4 Wochen verabreicht werden. Die Dosierung für den zweiwöchigen Zyklus beläuft sich auf 240 mg, während sie sich für den vierwöchigen Zyklus auf 480 mg beläuft [1].

Aufgrund der Befristung der adjuvanten Therapie auf zwölf Monate werden nur diejenigen Zyklen berücksichtigt, die innerhalb von 12 Monaten abgeschlossen werden können. Basierend auf dieser Angabe und dem in der Fachinformation angegebenen Behandlungsschema ergeben sich pro Jahr 26 Behandlungen in einem zweiwöchigen Zyklus oder 13 Behandlungen in einem vierwöchigen Zyklus. Entsprechend ergeben sich 26 bzw. 13 Behandlungen mit OPDIVO® in einem Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet (Teilpopulation A)Beobachtendes Abwarten

Das Vorgehen des beobachtenden Abwartens gestaltet sich patientenindividuell unterschiedlich. Daher sind konkrete Angaben zum Behandlungsmodus und Behandlungstagen pro Patient pro Jahr nicht möglich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet (Teilpopulation B)Cisplatin + Gemcitabin

Die Angaben zum Behandlungsmodus für die Kombinationstherapie von Cisplatin und Gemcitabin erfolgt in Anlehnung an die klinische Praxis. Cisplatin wird an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Die Zykluslänge wird auf 21 Tage begrenzt, um der Versorgungsrealität gerecht zu werden. Je Gabe werden 70 mg/m^2 Körperoberfläche verabreicht. Pro Zyklus gibt es eine Behandlung mit Cisplatin [2].

Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben, daher wird von einer Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen. Die Therapiedauer kann patientenindividuell verschieden sein und/oder sich auf einen kürzeren Therapiezeitraum erstrecken. Basierend auf der Angabe der Therapiezyklen ergeben sich für Cisplatin 17,4 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Gemcitabin wird an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Die Zykluslänge wird auf 21 Tage begrenzt sowie die Anzahl an Therapietagen auf 2 reduziert, um der Versorgungsrealität gerecht zu werden. Je Gabe werden 1.000 mg/m^2 Körperoberfläche verabreicht [2].

Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben, daher wird von einer Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen. Die Therapiedauer kann patientenindividuell verschieden sein und/oder sich auf einen kürzeren Therapiezeitraum erstrecken. Basierend auf der Angabe der Therapiezyklen ergeben sich für Gemcitabin pro Behandlungszyklus 2 Behandlungen. In einem Jahr ergeben sich so 34,8 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Laut Fachinformation kann eine Dosisreduktion während oder nach einem Behandlungszyklus in Abhängigkeit vom Toxizitätsgrad bei dem jeweiligen Patienten erfolgen [2].

Cisplatin + Methotrexat

Methotrexat wird nach Fachinformation in der Indikation Blasenkrebs im Rahmen eines MVAC-Schemas appliziert [3]. Dieses Schema beinhaltet Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin. Vinblastin hat keine Zulassung für dieses Anwendungsgebiet.

Da die jeweiligen Fachinformationen keine konkreten Dosierungsangaben für die Kombinationstherapie von Cisplatin und Methotrexat enthalten, erfolgt die Bestimmung des Behandlungsmodus in Anlehnung an die Von-der-Maase-Studie aus 2005 [4].

Eine maximale Therapiedauer wird nicht angegeben. Es handelt sich um eine Dauertherapie, daher wird von einer Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen, unabhängig davon, ob die Therapiedauer patientenindividuell verschieden ist und/oder sich auf einen kürzeren Therapiezeitraum erstreckt.

Cisplatin wird an Tag 2 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht. Je Gabe werden 70 mg/m² Körperoberfläche verabreicht. Pro Zyklus gibt es eine Behandlung mit Cisplatin. Für ein Jahr Dauertherapie ergeben sich für Cisplatin 13 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Methotrexat wird an den Tagen 1, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht. Je Gabe werden 30 mg/m² Körperoberfläche verabreicht. Pro Zyklus gibt es 3 Behandlungen und in einem Jahr ergeben sich 39 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion	In Zyklen: alle 2 Wochen 240 mg Max. 12 Monate	26
		oder In Zyklen: alle 4 Wochen 480 mg Max. 12 Monate	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation A: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie <u>nicht</u> geeignet			
Beobachtendes Abwarten			
Beobachtendes Abwarten	Teilpopulation A	Patientenindividuell unterschiedlich	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Teilpopulation B: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet			
Cisplatin + Gemcitabin			
Cisplatin (z. B. Cisplatin Accord) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Teilpopulation B	In Zyklen: Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus 70 mg/m ² Körperoberfläche	17,4
Gemcitabin (z. B. Gemcitabin Aqvida) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Teilpopulation B	In Zyklen: Tag 1 und 8 in einem 21-tägigen Zyklus 1.000 mg/m ² Körperoberfläche	34,8
Cisplatin + Methotrexat			
Cisplatin (z. B. Cisplatin Accord) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Teilpopulation B	In Zyklen: Tag 2 eines 28-tägigen Zyklus 70 mg/m ² Körperober- fläche	13
Methotrexat (z. B. Methotrexat Accord) Injektionslösung	Teilpopulation B	In Zyklen: Tag 1, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus 30 mg/m ² Körper- oberfläche	39
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion	26	240 mg (2 Packungen mit einer Durchstechflasche à 120 mg OPDIVO®)	6.240 mg (52 Packungen mit einer Durchstechflasche à 120 mg OPDIVO®)
		oder		
		13	480 mg (4 Packungen mit einer Durchstechflasche à 120 mg OPDIVO®)	6.240 mg (52 Packungen mit einer Durchstechflasche à 120 mg OPDIVO®)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation A: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie <u>nicht</u> geeignet				
Beobachtendes Abwarten				
Beobachtendes Abwarten	Teilpopulation A	Patientenindividuell unterschiedlich		
Teilpopulation B: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet				
Cisplatin + Gemcitabin				
Cisplatin (z. B. Cisplatin Accord) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Teilpopulation B	17,4	133 mg (1 Packung mit einer Durchstechflasche à 50 mg und 1 Packung mit einer Durchstechflasche à 100 mg)	2.314,20 mg (17,4 Packungen mit einer Durchstechflasche à 50 mg CISPLATIN Accord plus 17,4 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg CISPLATIN Accord)
Gemcitabin (Gemcitabin Aqvida) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Teilpopulation B	34,8	1.900 mg (2 Durchstechflaschen à 1.000 mg)	66.120 mg (69,6 Durchstechflaschen à 1.000 mg Gemcitabin AqVida)
Cisplatin + Methotrexat				
Cisplatin (z. B. Cisplatin	Teilpopulation B	13	133 mg (1 Packung mit einer	1.729 mg (13 Packungen mit einer

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)
Accord) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung			Durchstechflasche à 50 mg und 1 Packung mit einer Durchstechflasche à 100 mg)	Durchstechflasche à 50 mg CISPLATIN Accord plus 13 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg CISPLATIN Accord)
Methotrexat (z. B. Methotrexat Accord) Injektionslösung	Teilpopulation B	39	57 mg (2 Packungen à 50 mg je Durchstechflasche)	2.223 mg (78 Packungen à 50 mg je Durchstechflasche METHOTREXAT Accord)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in Tabelle 3-12 erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr.

Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden entsprechend der Körperoberfläche (KOF) dosiert. Die Körperoberfläche berechnet sich dabei anhand der DuBois-Formel und wird auf einen Standardpatienten entsprechend des Mikrozensus aus 2017 abgestellt. Laut Mikrozensus 2017 beträgt die Standardkörpergröße 172 cm und das durchschnittliche Körpergewicht 77 kg [5]. Gemäß der DuBois-Formel ergibt sich so 1,9 m² als Körperoberfläche für den Standardpatienten.

DuBois-Formel:

$$\text{KOF} = 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425}$$

$$\text{KOF} = 0,007184 \times 172 \text{ [cm]}^{0,725} \times 77 \text{ [kg]}^{0,425} = 1,9$$

Mögliche Verwürfe wurden bei der Berechnung des Verbrauchs berücksichtigt. Dies entspricht der Spruchpraxis des G-BA.

Zu bewertendes Arzneimittel: Nivolumab (OPDIVO®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung entstammen der Fachinformation von Nivolumab (OPDIVO®) [1].

Die Dosierung von Nivolumab nach Fachinformation sieht für die Behandlung alle zwei Wochen eine Dosierung von 240 mg vor. Für die Behandlung alle vier Wochen sieht die Fachinformation eine Dosierung von 480 mg vor. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 6.240 mg. Das entspricht einem Verbrauch von 52 Packungen mit einer Durchstechflasche à 120 mg OPDIVO®.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet (Teilpopulation A)

Beobachtendes Abwarten

Die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten gestaltet sich patientenindividuell unterschiedlich. Daher sind konkrete Angaben zu benötigten Arzneimitteln oder sonstigen Therapien nicht möglich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet (Teilpopulation B)

Cisplatin + Gemcitabin

Cisplatin¹²

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung entstammen der Fachinformation von Gemcitabin [2].

Gemäß der Fachinformation wird Cisplatin in Abhängigkeit von der Körperoberfläche dosiert. Die Dosis entspricht 70 mg/m², was unter Bezugnahme auf den Unisex-Patienten zu einem Verbrauch von 133 mg führt (70 mg/m² × 1,90 m²). Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 2.314,20 mg. Dafür werden je Gabe zwei Durchstechflaschen mit verschiedenen Wirkstärken verbraucht. Das entspricht 17,4 Packungen mit einer Durchstechflasche à 50 mg CISPLATIN Accord® und 17,4 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg CISPLATIN Accord®.

Gemcitabin

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung entstammen der Fachinformation von Gemcitabin [2].

Gemäß der Fachinformation wird Gemcitabin in Abhängigkeit der Körperoberfläche dosiert. Die Dosis entspricht 1.000 mg/m², was unter Bezugnahme auf den Unisex-Patienten zu einem Verbrauch von 1.900 mg führt (1000 mg/m² × 1,90 m²). Hierfür werden für eine wirtschaftliche Versorgung je Gabe zwei Durchstechflaschen à 1.000 mg verbraucht. Daraus resultiert ein Jahresverbrauch von 66.120 mg, was 69,6 Durchstechflaschen à 1.000 mg Gemcitabin AqVida entspricht.

¹² Die Versorgungsrealität der Therapie mit Cisplatin weicht von den Angaben der Fachinformation ab, grundsätzlich wird Cisplatin in der Regel nicht mehr als in 4 – 6 Zyklen verabreicht.

Cisplatin + Methotrexat

Die Angaben zur Dosierung und Anwendung der Kombinationstherapie erfolgt in Anlehnung an die Studie von von der Maase et al. 2005 [4]. Die Fachinformation von Methotrexat empfiehlt eine Dosierung von 30 mg/m² im MVAC Schema. Die Gabe von Cisplatin wird in der Fachinformation mit einer Spanne für die Dosierung in einer Kombinationstherapie angegeben. Die Dosierung von Methotrexat in der Studie von von der Maase et al. entspricht der Dosierung gemäß Fachinformation von Methotrexat. Die Dosierung von Cisplatin beträgt in der Studie 70 mg/m². Diese Dosierung ist deckungsgleich mit der Dosierung von Cisplatin in der Kombinationstherapie mit Gemcitabin. Diese Daten wurden zur Ableitung der Dosierung der Kombinationstherapie von Cisplatin und Methotrexat herangezogen [4].

Cisplatin

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung entstammen der Studie von von der Maase et al. 2005 [4].

Cisplatin wird in Abhängigkeit der Körperoberfläche dosiert. Die Dosis entspricht 70 mg/m², was unter Bezugnahme auf den Unisex-Patienten zu einem Verbrauch von 133 mg führt (70 mg/m² × 1,90 m²). Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 1.729 mg. Hierfür werden je Gabe zwei Durchstechflaschen mit verschiedenen Wirkstärken verbraucht. Das entspricht 13 Packungen mit einer Durchstechflasche à 50 mg CISPLATIN Accord® und 13 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg CISPLATIN Accord®.

Methotrexat

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung entstammen der Von-der-Maase-Studie aus 2005 [4].

Methotrexat wird in Abhängigkeit der Körperoberfläche dosiert. Die Dosis entspricht 30 mg/m², was unter Bezugnahme auf den Unisex-Patienten zu einem Verbrauch von 57 mg führt (30 mg/m² × 1,90 m²). Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 2.223 mg. Das entspricht 78 Packungen à 50 mg je Durchstechflasche METHOTREXAT Accord.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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

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

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 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	OPDIVO® (12 ml = 120 mg) 10 mg/ml 1 Durchstechflasche, N1 PZN: 17197047, AVP: 1.546,93 €	1.460,11 € [1,77 € ¹ ; 85,05 € ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	
Cisplatin (z. B. Cisplatin Accord) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	CISPLATIN Accord 50 mg, 1 Durchstechflasche, N1 PZN: 00368697, AVP: 47,67 €	44,17 [1,77 € ¹ ; 1,73 € ²]
	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml 1 Durchstechflasche, N1 PZN: 00370955, AVP: 76,55 €	71,68 € [1,77 € ¹ ; 3,10 € ²]
Gemcitabin (z. B. Gemcitabin AqVida) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Gemcitabin AqVida 38 mg/ml (1000 mg) 1 Durchstechflasche, N1 PZN: 16758495, AVP: 102,32 €	89,93 € [1,77 € ¹ ; 10,62 € ²]
Methotrexat (z. B. Methotrexat Accord) Injektionslösung	METHOTREXAT Accord 50 mg 1 Injektionslösung, N1 PZN: 10048278, FB: 49,14 €	47,37 € [1,77 € ¹]
PZN: Pharmazentralnummer AVP: Apothekenverkaufspreis = Apothekenabgabepreis FB: Festbetrag 1) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) 2) Rabatt nach § 130a SGB V Stand Lauer-Taxe: 15.02.2022		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung

Sämtliche Informationen zu Preisen und berücksichtigten Abschlägen wurden dem ABDA-Artikelstamm entnommen (*cf.* Tabelle 3-13). Die Preisabfragen erfolgten letztmalig am 15.02.2022. Es wurden zur Ermittlung der realen Kosten folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt entsprechend § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte); ggf., in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt von 10 %)

Die aufgeführten Abschläge wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Die Generikarabatte für Festbetragsarzneimittel werden nur dann abgezogen, wenn diese in der Lauer-Taxe aufgeführt sind.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden Originalpackungen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind, mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt werden Packungen, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die kostengünstigste Packung oder Packungskombination, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauches notwendig sind, für die gesetzliche Krankenversicherung herangezogen. Mit den Preisen in Tabelle 3-13 wurden alle nachstehenden Kalkulationen durchgeführt.

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

Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	Behandlungsschema: alle 2 Wochen 240 mg			
	OPDIVO® 120 mg 1 Durchstechflasche	1.460,11 € [1,77 € ¹ ; 85,05 € ²]	52 Packungen	75.925,72 €
	Behandlungsschema: alle 4 Wochen 480 mg			
	OPDIVO® 120 mg 1 Durchstechflasche	1.460,11 € [1,77 € ¹ ; 85,05 € ²]	52 Packungen	75.925,72 €
				Summe Nivolumab: 75.925,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation A: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie <u>nicht</u> geeignet				
Beobachtendes Abwarten				
	Patientenindividuell unterschiedlich			
Teilpopulation B: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet				
Cisplatin + Gemcitabin				
	CISPLATIN Accord 50 mg/50ml	44,17 [1,77 € ¹ ; 1,73 € ²]	17,4 Packungen	768,56 €
	CISPLATIN Accord 100°mg/100°ml	71,68 € [1,77 € ¹ ; 3,10 € ²]	17,4 Packungen	1.247,23 €
	Summe Cisplatin: 2.015,79 €			
	Gemcitabin AqVida 38 mg/ml (1000 mg)	89,93 € [1,77 € ¹ ; 10,62 € ²]	69,6 Packungen	6.259,13 €
	Summe Gemcitabin: 6.259,13 €			
				Summe Cisplatin + Gemcitabin: 8.274,92 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin + Methotrexat				
	CISPLATIN Accord 50 mg/50 ml	44,17 [1,77 € ¹ ; 1,73 € ²]	13 Packungen	574,21 €
	CISPLATIN Accord 100°mg/100°ml	71,68 € [1,77 € ¹ ; 3,10 € ²]	13 Packungen	931,84 €
	<i>Summe Cisplatin: 1.506,05 €</i>			
	METHOTREXAT Accord 50 mg	47,37 € [1,77 € ¹]	78 Packungen	3.694,86 €
	<i>Summe Methotrexat: 3.694,86 €</i>			
	<i>Summe Cisplatin + Methotrexat: 5.200,91 €</i>			

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-14 wird zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen werden anschließend die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet.

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

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

Die Angaben zu den sonstigen GKV-Leistungen ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel aus der Fachinformation von Nivolumab (OPDIVO®) [1] und aus den Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin oder Cisplatin in Kombination mit Methotrexat [2, 3, 6]. In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € pro applikationsfertige Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern beziehungsweise der entsprechende pauschale Zuschlag von 81,00 € zur Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung abgebildet.

Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistungen	Kosten pro Anwendung Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit	71,00 €
Zuschlag zur Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung gemäß Hilfstaxe	81,00 €
Quelle: Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe [7]	

Tabelle 3-16: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl sonstiger GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab (OPDIVO®)	Behandlungsschema: alle 2 Wochen 240 mg		
	71,00 €	26	1.846,00 €
	Behandlungsschema: alle 4 Wochen 480 mg		
	71,00 €	13	923,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich		
Cisplatin + Gemcitabin			
Cisplatin	81,00 €	17,4	1.409,40 €
Gemcitabin	81,00 €	34,8	2.818,80 €
Cisplatin + Methotrexat			
Cisplatin	81,00 €	13	1.053,00 €
Methotrexat	Entfällt	entfällt	entfällt

Die in Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 gelisteten sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe (Stand: 14.04.2022) entnommen [7].

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 bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab (OPDIVO®)	Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion	entfällt	entfällt	entfällt

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

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation B: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet				
Cisplatin	Teilpopulation B	<u>Begleitmedikation¹:</u> Antiemese <i>Akute Phase</i> (Tag 1 des Zyklus) 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1 x/Tag, i.v.)	1	13,0 – 17,4
		NK1-RA (Aprepitant 125 mg/Tag)	1	13,0 – 17,4
		Dexamethason 12 mg/Tag, oral	1	13,0 – 17,4
		<i>Verzögerte Phase</i> (Tag 2 – 4 des Zyklus) Aprepitant 80 mg/Tag, Tag 2 – 3	2	26,0 – 34,8
		Dexamethason 8 mg/Tag, oral	3	39,0 – 52,2
		<u>Begleitmedikation:</u> Prä- und Posthydratation mit NaCl 0,9 %, 3–4,4 l/Tag	1	13,0 – 17,4
		<u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol- Lösung 10 %, 37,5 g/Tag	1	13,0 – 17,4
<u>Prädiagnostik:</u> Tonschwellen- audiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1	13,0 – 17,4		

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
<p>5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin 3; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; NaCl: Natriumchlorid, NK₁: Neurokinin 1; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i>; RA: Rezeptorantagonist</p> <p>¹ Antiemetische Begleitmedikation für hoch emetogene Therapie laut Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie [8], der frühen Nutzenbewertung von Rolapitant [9] und der Fachinformation von Aprepitant [10].</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.

Antiemese

Laut Fachinformation ist bei der Verabreichung von Cisplatin auf eine ausreichende antiemetische Therapie, am besten mit Serotonin-Rezeptorantagonisten (5-Hydroxytryptamin 3 [5-HT₃]-Rezeptor-antagonisten) mit oder ohne Dexamethason zu achten [8]. Der G-BA bestätigt, dass in der klinischen Praxis vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert ist. BMS nimmt zur Kenntnis, dass der G-BA die Kosten für die Antiemese nicht beziffert, da aus seiner Sicht in der Fachinformation von Cisplatin keine konkretisierenden Angaben hierzu gemacht werden [11]. Ausgehend von der dargestellten Information aus der Fachinformation lassen sich unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten aus Sicht von BMS hinreichend konkrete Angaben zur Bestimmung der Kosten machen. Die Herleitung des insgesamt günstigsten antiemetischen Begleitschemas folgt den Angaben der Nutzenbewertung von Nivolumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen [12].

Folgendes antiemetisches Begleitmedikationsschema ist insgesamt am günstigsten: Die Kombination aus dem Neurokinin-1 (NK₁)-Rezeptorantagonisten Aprepitant, dem 5-HT₃-Rezeptor-antagonisten 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
 - 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 [9, 13].

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

Prä- und Posthydratation

Gemäß der Fachinformation für Cisplatin ist bei einer Cisplatin-Therapie eine Prä- und Posthydratation mit isotonischer Kochsalzlösung 0,9 % und eine Prämedikation in Form einer forcierten Diurese mit 10 %iger Mannitollösung angezeigt [6]. Mithilfe der Lauer-Taxe wurde jeweils der günstigste Preis pro Tagesdosis für die jeweilige Begleitmedikation ermittelt [14].

Um schwerwiegende Nierenfunktionsstörungen zu verhindern, muss gemäß Fachinformation vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation gesorgt werden [6]. Etwa sechs bis zwölf Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit 0,9%iger Natriumchloridlösung als i.v. Infusion von 100 – 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden erforderlich, insgesamt mindestens ein Liter [6]. Nach der Anwendung von Cisplatin werden weitere zwei Liter über sechs bis zwölf Stunden infundiert. Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von 3 – 4,4 Litern Natriumchloridlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist. Bei einer Anzahl von 13,0 – 17,4 Infusionen pro Patient ergibt sich somit ein Verbrauch von mind. 39,0 Infusionsflaschen à 1.000 ml bis max. 69,6 Infusionsflaschen à 1.000 ml plus 17,4 Infusionsflaschen à 500 ml.

Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol (10 % Infusionslösung)

Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese zu veranlassen, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über $60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ liegen [6]. Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe einer 10%igen Mannitollösung ($37,5 \text{ g/Tag}$) eingeleitet. Pro Anwendung werden somit 375 ml Mannitollösung 10 % benötigt (entspricht einer Infusionsflasche à 500 ml). Bei einer Anzahl von $13,0 - 17,4$ Infusionen pro Patient ergibt sich somit ein Verbrauch von $13,0 - 17,4$ Infusionsflaschen à 500 ml .

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 [8]. Es ergibt sich ein Untersuchungstag mit einer Tonschwellenaudiometrischen Prädiagnostik pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenzahl.

Weitere zusätzlich notwendige 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 [15].

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 die zweckmäßige Vergleichstherapie Cisplatin + Methotrexat (13 Zyklen):	90,37 € - 105,76 € (gesamt)
<u>Begleitmedikation: Antiemese¹</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	(10,80 € – 20,84 € plus 38,06 € plus 6,18 €) pro Zyklus
<u>Begleitmedikation: Prä- und Posthydratation</u> Kochsalzlösung 0,9 %, 3 - 4,4 l/Tag ⁵	9,77 € - 15,12 € pro Behandlungstag
<u>Begleitmedikation: Forcierte Diurese</u> Mannitollösung 10 %, 37,5 g/Tag ⁶	9,11 € pro Behandlungstag
<u>Prädiagnostik:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	16,45 € pro Zyklus
Cisplatin für die zweckmäßige Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin (17,4 Zyklen):	90,62 € – 105,98 €
<u>Begleitmedikation: Antiemese¹</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	(10,75 € – 20,76 € plus 38,06 € plus 6,48 €) pro Zyklus
<u>Begleitmedikation: Prä- und Posthydratation</u> Kochsalzlösung 0,9 %, 3 - 4,4 l/Tag ⁵	9,77 € - 15,12 € pro Behandlungstag
<u>Begleitmedikation: Forcierte Diurese</u> Mannitollösung 10 %, 37,5 g/Tag ⁶	9,11 € pro Behandlungstag
<u>Prädiagnostik:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	16,45 € pro Zyklus
Quelle [14] Stand: 15.02.2022	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<p>5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin 3; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; l: Liter; mg: Milligramm; NaCl: Natriumchlorid, NK₁: Neurokinin 1; RA: Rezeptorantagonist</p>	
<p>¹ Die Kosten der Antiemese wurden entsprechend dem G-BA Beschluss zum NK1-Rezeptorantagonisten Rolapitant berechnet: Es wurden nur ganze Packungen berücksichtigt. Die Kosten ergaben sich aus der entsprechenden Zyklusanzahl und aus der Auswahl entsprechend therapiegerechter Packungsgrößen, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen war [9, 16]. 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.</p>	
<p>² Folgende Arzneimittel werden herangezogen: KEVATRIL 1 mg/1 ml Injektionslösung (Granisetron), 5x 1 ml: Herstellerabgabepreis: 65,41 €, Festbetrag: 55,09 €, GKV-Kosten: 46,78 €; KEVATRIL 3 mg/3 ml Injektionslösung (Granisetron) 5x 3 ml: Herstellerabgabepreis: 104,09 €, Festbetrag: 102,47 €, GKV-Kosten: 90,29 €</p>	
<p>Abhängig von der Zyklusanzahl und der Dosierung werden folgende Packungsgrößenkombinationen pro Jahr benötigt:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • 13,0 Zyklen: 3 Packungen 5 x 1 ml • 17,4 Zyklen: 4 Packungen 5 x 3 ml 	
<p>³ EMEND 125 mg/80 mg (Aprepitant), 3 Hartkapseln zu 125 mg und 80 mg: Herstellerabgabepreis: 63,47 €, Festbetrag: 46,18 €, GKV-Kosten: 38,06 €</p>	
<p>⁴ Folgende Arzneimittel werden herangezogen:</p>	
<p>DEXAMETHASON JENAPHARM 100 Tabletten zu 8 mg: Herstellerabgabepreis: 88,66 €, Festbetrag: 123,37 €, GKV-Kosten: 112,73 €, DEXAMETHASON JENAPHARM 50 Tabletten zu 8 mg: Herstellerabgabepreis: 44,14 €, Festbetrag: 67,08 €, GKV-Kosten: 60,90 €, DEXAMETHASON JENAPHARM 10 Tabletten zu 8 mg: Herstellerabgabepreis: 8,50 €, Festbetrag: 22,03 €, GKV-Kosten: 19,41 €</p>	
<p>Abhängig von der Zyklusanzahl werden folgende Packungsgrößenkombinationen pro Jahr benötigt (Tabletten sind teilbar):</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • 13,0 Zyklen: 1 x 50 Tabletten und 1 x 10 Tabletten • 17,4 Zyklen: 1 x 100 Tabletten 	
<p>⁵ 10%-ige Mannitol Serumwerk Bernburg 10 Infusionslösungen zu 500 ml: Apothekenabgabepreis: 106,22 €, GKV-Kosten: 91,10 €.</p>	
<p>⁶ ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung DEMO Pharmaceuticals 10 Infusionslösungen zu 500 ml: Apothekenabgabepreis: 22,72 €, GKV-Kosten: 20,89 €.</p>	
<p>ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung DEMO Pharmaceuticals 10 Infusionslösungen zu 1.000 ml: Apothekenabgabepreis: 35,47 €, GKV-Kosten: 32,58 €.</p>	
<p>Je Behandlungstag sind drei Infusionslösungen zu 1.000 ml bis vier Infusionslösungen zu 1.000 ml plus eine Infusionslösung zu 500 ml einzusetzen.</p>	

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 3.3.2).

Beim Vorliegen von Festbeträgen, wurde der Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerrabatt, aktuell 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) abgezogen.

Für die Tonschwellenaudiometrische Untersuchung, die bei einer Therapie mit Cisplatin notwendig ist, kann gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) 09320 ein Betrag von 16,45 € abgerechnet werden [17].

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 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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 bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab (Opdivo®)	Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation B: Für adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet			
Cisplatin für die zweckmäßige Vergleichstherapie Cisplatin + Methotrexat (13 Zyklen):			
Cisplatin	Teilpopulation B	<u>Begleitmedikation:</u> Antiemese ¹ Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2 – 4 des Zyklus) Phase 5-HT ₃ -RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) NK1-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	715,43 € – 845,96 €

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
		<u>Begleitmedikation:</u> Prä- und Posthydratation mit NaCl 0,9%, 3–4,4 l/Tag	127,06 € – 197,00 €
		<u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol-Lösung 10%, 37,5 g/Tag	118,43 €
		<u>Prädiagnostik:</u> Tonschwellen-audiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	213,85 €
		Summe:	1.174,77 € – 1.375,24 €
Cisplatin für die zweckmäßige Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin (17,4 Zyklen):			
Cisplatin	Teilpopulation B	<u>Begleitmedikation:</u> <u>Antiemese¹</u> <i>Akute (Tag 1 des Zyklus) und verzögerte (Tag 2 – 4 des Zyklus) Phase</i> 5-HT3-RA (Granisetron, 1 – 3 mg, 1x/Tag, i.v., Tag 1) NK1-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	962,09 € – 1.136,13 €
		<u>Begleitmedikation:</u> Prä- und Posthydratation mit NaCl 0,9%, 3–4,4 l/Tag	170,07 € – 263,11 €
		<u>Begleitmedikation:</u> Forcierte Diurese mit Mannitol-Lösung 10%, 37,5 g/Tag	158,51 €
		<u>Prädiagnostik:</u>	286,23 €

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

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
		Tonschwellen-audiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	
		Summe:	1.576,90 € – 1.843,98 €

5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin 3; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NaCl: Natriumchlorid; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; NK₁: Neurokinin 1; PD-L1: *Programmed Death Ligand-1*; RA: Rezeptorantagonist

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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. Patientengruppe	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 bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab (OPDIVO®)	Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion	75.925,72 €	entfällt	923,00 € – 1.846,00 €	76.848,72 € – 77.771,72 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfssta-xe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation A: Für Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet					
Beobachtendes Abwarten					
Beobachtendes Abwarten	Teilpopulation A	Patientenindividuell unterschiedlich			
Population B: Für Cisplatin-haltige Therapie geeignet					
Cisplatin + Gemcitabin					
Cisplatin + Gemcitabin	Teilpopulation B	8.274,92 €	1.576,90 € – 1.843,98 €	4.228,20 €	14.080,02 € – 14.347,10 €
Cisplatin + Methotrexat					
Cisplatin + Methotrexat	Teilpopulation B	5.200,91 €	1.174,77 € – 1.375,24 €	1.053,00 €	7.428,68 € – 7.629,15 €

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.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

Nivolumab ist indiziert für die adjuvante Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion. Basierend auf der Darstellung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3 sollen im Folgenden die zu erwartenden Versorgungsanteile beschrieben werden.

Es ist davon auszugehen, dass in der Versorgungsrealität nicht für alle Patienten der Zielpopulation eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab indiziert ist. Gründe dafür können

neben der allgemeinen Konstitution auch das Vorliegen anderer Grunderkrankungen sein. Zudem kommen individuelle Nutzenabwägungen und Präferenzen von Patienten und/oder Ärzten hinzu, die ebenfalls zur Ablehnung einer Therapie mit Nivolumab führen können.

Nachfolgende Gründe könnten bei einem Teil der Patienten in der Zielpopulation gegen eine Therapie mit Nivolumab sprechen:

- Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung des Patienten gegen eine Immuntherapie mit Nivolumab wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsprofils oder der regelmäßigen Infusionsgabe. Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs betroffener Patienten und da mögliche Nebenwirkungen bekannt und gut behandelbar sind, ist davon auszugehen, dass nur wenige Patienten sich aus diesen Gründen gegen eine Therapie mit Nivolumab entscheiden werden.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für ältere Therapiealternativen aufgrund bestehender Erfahrungswerte bei der Behandlung des Harnblasenkarzinoms.
- Entscheidung für Best-Supportive-Care, zum Beispiel aufgrund des Allgemeinzustandes.

Kontraindikationen

Die Fachinformation von Nivolumab listet als einzige Kontraindikation die Unverträglichkeit gegen den Wirkstoff sowie anderer Bestandteile des Präparats auf [1]. Es wird angenommen, dass dies lediglich eine sehr geringe Anzahl von Patienten betrifft.

Therapieabbrüche

Bis Februar 2021 haben 57,6 % der Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % der pivotalen Studie CA209-274 die Therapie abgebrochen (Nivolumab 51,8 % und Placebo 63,3 %). Häufigste Ursache hierfür waren das Auftreten von Rezidiven (Nivolumab 23,7 % und Placebo 44,6 %). Demgegenüber stehen 48,2 % und 36,0 % der Patienten im Nivolumab- und Placebo-Arm, die die Therapie nicht vorzeitig beendet haben (*cf.* Modul 4).

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die einzige Therapieoption für die adjuvante Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko stellte bis jetzt eine Cisplatin-basierte Chemotherapie dar. In Frage kommen dafür gemäß der Feststellung des G-BA sowohl eine Kombinationstherapie aus Cisplatin und Gemcitabin als auch eine Kombinationstherapie aus Cisplatin und Methotrexat (*cf.* Abschnitt 3.1.1). Für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, bestand bis jetzt keine alternative adjuvante Behandlungsoption. Folglich stellt Nivolumab für Patienten, die nicht für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, die derzeit einzige wirksame und gut verträgliche Therapieoption für die adjuvante Therapie dar.

Generell ist beim Einsatz von Cisplatin neben den vorliegenden Kontraindikationen auch die hohe Toxizität des Arzneistoffs zu berücksichtigen [6, 18]. Zudem profitiert lediglich jeder 9. Patient (*Number needed to treat* = 9) von der Behandlung mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben [18]. Der Bedarf für eine wirksame und gleichzeitig verträgliche Therapiealternative insbesondere im Hinblick auf die außergewöhnlich hohe Toxizität von Cisplatin ist erheblich. Auch wenn technisch gesehen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung keine Daten vorliegen, stellt Nivolumab für Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, eine gut verträgliche und zugleich wirksame Therapiealternative dar.

Basierend auf den klinischen Daten von Nivolumab ist davon auszugehen, dass aufgrund der ausgeprägten Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit ein großer Teil der Patienten Nivolumab (Teilpopulation A und B) erhalten wird. Jedoch wird bei Patienten mit ausgesprochen schlechtem Allgemeinzustand voraussichtlich von der Einleitung einer Immuntherapie mit Nivolumab abgesehen. Insgesamt lässt sich nicht quantifizieren, wie groß der Anteil der Patienten sein wird, der mit Nivolumab therapiert wird.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die adjuvante Behandlung von Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach vollständiger Resektion wird voraussichtlich überwiegend in spezialisierten Tumorzentren und bei niedergelassenen Onkologen stattfinden. Es ist anzunehmen, dass Nivolumab im Kontext der adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms im Krankenhaus fast ausschließlich im Rahmen der ambulanten Behandlung (§§ 116, 116a, 116b, 117 SGB V in Verbindung mit der Arzneimittelversorgung nach § 129a SGB V) verabreicht wird. Der Einsatz von Nivolumab im stationären Versorgungsbereich wird daher in diesem Anwendungsgebiet als gering eingeschätzt.

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

Auf den perspektivischen Einsatz von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms nehmen – wie zuvor dargestellt – zahlreiche Faktoren Einfluss. Entsprechend ist eine belastbare Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile derzeit nicht möglich. Insgesamt ist anzunehmen, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten der Teilpopulation A, d. h. Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, Nivolumab erhalten werden.

Zudem wird angenommen, dass von den Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind (Teilpopulation B), ein substantieller Anteil Nivolumab als adjuvante Behandlungsalternative erhalten wird. Dies ist u. a. auf die hohe Toxizität einhergehend mit einer begrenzten Wirksamkeit von Cisplatin zurückzuführen.

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 Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung erfolgte mithilfe von Microsoft® Office Excel®. Das verwendete Modell ist zur besseren Nachvollziehbarkeit der einzelnen Berechnungsschritte hinterlegt [19].

Angaben zur Behandlungsdauer

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer für Nivolumab und die Arzneistoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin, Gemcitabin) wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Fachinformationen wurden über www.fachinfo.de bezogen. Die entsprechenden Angaben zu Methotrexat wurden der Von-der-Maase-Studie aus 2005 entnommen [4].

Angaben zum Verbrauch

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde anhand der Angaben aus den Fachinformationen zu Nivolumab und den Arzneistoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin, Gemcitabin) ermittelt. Die entsprechenden Angaben zu Methotrexat wurden der Von-der-Maase-Studie aus 2005 entnommen [4].

Angaben zu Kosten der Arzneimittel

Die Preisangaben für die Arzneistoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstammen der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand 15.02.2022. Die resultierenden Apothekenverkaufspreise sind gemäß der Arzneimittelpreisverordnung (www.gesetze-im-internet.de) berechnet worden. Die Preise für Nivolumab entsprechen den Angaben des pharmazeutischen

Unternehmens und den am 15.02.2022 bei der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) eingereichten und ab dem 15.02.2022 gültigen Packungspreisen.

Angaben zu Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde der Fachinformation von Cisplatin entnommen.

Angaben zu Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der vorherigen Daten aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 ermittelt.

Angaben zu Versorgungsanteilen

Die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden der Fachinformation von Nivolumab, den Studienberichten der pivotalen Studie CA209-274 sowie weiteren Literaturstellen entnommen. Alle verwendeten Quellen sind an entsprechender Stelle zitiert.

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 3.3.6 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 Pharma EEIG (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. AqVida GmbH (2010): Gemcitabin AqVida 38 mg/ml; Fachinformation. Stand: Dezember 2018 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Accord Healthcare B.V. (2013): Methotrexat Accord 25 mg/ml; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. (2005): Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. *Journal of Clinical Oncology*; 23(21):4602-8.
5. Bundesamt für Statistik (Destatis) (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit, Körpermaße der Bevölkerung 2017. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
6. Accord Healthcare B. V. (2011): Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2020): Anlage 3 - Preisbildung für parenterale Lösungen Stand 15. Oktober 2020. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://www.gkv->

- [spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_i.d.F.13_Ergaenzungsvereinbarung_mit_Stand_15.10.2020.pdf](https://www.spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_i.d.F.13_Ergaenzungsvereinbarung_mit_Stand_15.10.2020.pdf).
8. Hikma Farmacêutica (2002): Cisplatin-Lösung Ribosepharm; Fachinformation. Stand: Dezember 2018 [Zugriff: 22.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rolapitant. [Zugriff: 22.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4658/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_TrG.pdf.
 10. Ethypharm (2017): Aprepilor 125/80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 28.02.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib). [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.
 12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2021): Modul 3N - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen. [Zugriff: 28.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4916/2021_06_29_Modul3N_Nivolumab.pdf.
 13. mibe GmbH Arzneimittel (2020): Dexamethason JENAPHARM®; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 18.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 14. Lauer-Fischer (2022): LAUER-Taxe zu OPDIVO® (120 mg), Cisplatin (10 mg, 50 mg und 100 mg), 5-FU (1.000 mg), Kochsalzlösung 0,9 % (500ml und 1.000 ml), Mannitol-Lösung 10 % (500 ml), Granisetron Injektionslösung (3 ml und 5 ml), Aprepitant (80 mg und 125 mg) und Dexamethason (8 mg).
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung) [Zugriff: 22.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_BAnz.pdf.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rolapitant. [Zugriff: 22.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3126/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_BAnz.pdf.
 17. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2022. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf.
 18. Leitlinienprogramm Onkologie (2020): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, AWMF-

Registrierungsnummer 032/038OL. [Zugriff: 31.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038OL_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf.

19. Bristol Myers Squibb (BMS) (2022): Excel-Modell zur Bestimmung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung im Anwendungsgebiet "Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion" in der Nutzenbewertung von Nivolumab (OPDIVO®).

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.

PD-L1-Testung

Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten die Patienten für eine Behandlung mit OPDIVO basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten Tumor-PD-L1-Expression selektiert werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Dosierung

OPDIVO als Monotherapie

Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen **oder** 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1) je nach Indikation, wie in Tabelle 3-21 dargestellt.

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Nivolumab-Monotherapie

Indikation*	Empfohlene Dosis und Infusionszeit
Melanom (Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms oder adjuvante Behandlung) Nierenzellkarzinom Muskelinvasives Urothelkarzinom (MIUC) (adjuvante Behandlung)	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs (adjuvante Behandlung)	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 30 Minuten in den ersten 16 Wochen, gefolgt von 480 mg alle 4 Wochen über 30 Minuten
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Klassisches Hodgkin-Lymphom Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs Urothelkarzinom Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten
*Gemäß der Monotherapie-Indikation in Abschnitt 4.1	

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

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

[...]

OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib

[...]

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab und Chemotherapie

[...]

OPDIVO in Kombination mit Chemotherapie

[...]

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab oder mit anderen Arzneimitteln, 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).

Für die adjuvante Behandlung beträgt die maximale Behandlungsdauer mit OPDIVO 12 Monate.

[...]

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 3-22 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 3-22: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3 - OPDIVO-Monotherapie	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO + Ipilimumab ^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 Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^b fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2 Myokarditis	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist ^c
	Grad 3 oder 4 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

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

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

^bEmpfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

^cDie 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).

[...]

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPDIVO bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten zu OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben, eine Dosisempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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).

[...]

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.

Beurteilung des PD-L1-Status

Es ist wichtig, für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.

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 Gehirnmastasen 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, Hypoparathyreoidismus und nicht-infektiöser Zystitis berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 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

[...]

Adjuvante Behandlung des Urothelkarzinoms

Patienten mit einem anfänglichen Performance-Status ≥ 2 (ausgenommen Patienten mit einem anfänglichen Performance-Score von 2, die keine neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie erhalten haben und für eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie nicht geeignet sind), Anzeichen der Erkrankung nach Operation, aktiver Autoimmunerkrankung, oder Erkrankungen, die eine systemische Immunsuppression erfordern, wurden von der klinischen Studie zur adjuvanten Behandlung des Urothelkarzinoms ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos im individuellen Einzelfall mit Vorsicht 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, 30 mg Natrium pro 12-ml-Durchstechflasche oder 60 mg Natrium pro 24-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % 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 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):

Tabelle 3-23: Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung

Zubereitung der Infusion	Chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung	
	Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2 °C bis 8 °C	Aufbewahrung bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) und Raumbeleuchtung
Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke	30 Tage	24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung)
Verdünnt mit Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke	7 Tage	8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen 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 7 Tage bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung) bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) nicht überschreiten. Bei der Zubereitung der Infusion ist auf eine aseptische Handhabung zu achten (siehe Abschnitt 6.6).

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.

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

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

Nivolumab-Monotherapie

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

[...]

Zubereitung der Infusion

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

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung gemäß der nachfolgenden Anleitung:
 - Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen.
 - Das Gesamtvolumen der Infusion darf 160 ml nicht übersteigen. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, darf das Gesamtvolumen der Infusion 4 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten nicht übersteigen.

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

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

SCHRITT 1

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

SCHRITT 2

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

Anwendung

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

Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung.

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

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

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

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

Entsorgung

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen 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 bedeutsamen Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als 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 sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID genannt:

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:

Tabelle 3-24: Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. 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. Juni 2022
2. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (<i>Post authorisation efficacy study</i> = PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber OS-Daten einer zweiten Interimsanalyse und die finale OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209577 vorlegen.	Bis 30. September 2024
3. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten aus der zweiten Interimsanalyse und der finalen OS-Analyse der Phase-3-Studie CA209274 für die PD-L1- $\geq 1\%$ -Population vorlegen.	Bis 31. Dezember 2027

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 bedeutsamen 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 26.2 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, immunvermittelter Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen.

Als wichtige potenzielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität und Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab bei klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) sowie das Risiko einer Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) unter Nivolumab nach allogener HSZT genannt.

In die Rubrik fehlende Informationen werden die Patientengruppen mit schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, aufgeführt [4].

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 ihr Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Im 4. Quartal 2024 soll der finale Studienbericht eingereicht werden. Die Studie CA209-835 ist vorgesehen, um mit einer Transplantation verbundene Komplikationen nach vorheriger Nivolumab-Therapie zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der allogenen HSZT nach einer Nivolumab-Therapie adressiert und die Sicherheit im Postmarketing-Einsatz untersucht. Neben den jährlichen Berichten und dem Interimsreport soll der finale Studienbericht im 4. Quartal 2022 eingereicht werden [4].

Das PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) ist auf Grundlage der erhaltenen Daten der Auffassung, dass der vorgesehene Pharmakovigilanzplan ausreichend ist, um die Risiken des Produktes zu identifizieren und zu charakterisieren. Das PRAC betrachtet Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen weiterhin als ausreichend zur Kontrolle der Effektivität der Risikominimierungsaktivitäten. Die vorgeschlagenen Aktivitäten zur Risikominimierung hält das PRAC nach Betrachtung der übermittelten aktualisierten Daten weiterhin für ausreichend, um die Risiken des Produktes in der beabsichtigten Indikation zu minimieren [4].

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten [4]

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8; • Patientenkarte	Im Postmarketing pharmakoepidemiologische Studie CA209-234
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Im Postmarketing pharmakoepidemiologische Studie CA209-234
Wichtige potenzielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3.	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab bei cHL	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Registerstudie CA209-835
Risiko einer GvHD unter Nivolumab 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
cHL = klassisches Hodgkin-Lymphom; HSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen;		

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

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

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

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

- Brustkorb (Herz und Lunge): Atembeschwerden, Husten, Keuchen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen (verstärkte Wahrnehmung Ihres Herzschlags)
- Bauch (Magen und Darm): Durchfall (wässriger, dünner oder weicher Stuhl), Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leber: Gelbfärbung der Augen oder Haut (Gelbsucht), Schmerzen in der rechten Bauchseite
- Nieren: veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Hormonproduzierende Drüsen (einschließlich Diabetes): Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Fatigue (Müdigkeit), Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen (z. B. verminderter Geschlechtstrieb, Reizbarkeit, Vergesslichkeit), übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Haut: Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut (möglicherweise tödlich), Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Andere: Schwäche, Fatigue (Müdigkeit), 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 jederzeit während oder Monate nach Ende der Therapie auftreten können. Für weitere Informationen zu den Nebenwirkungen von Nivolumab werden in der Patientenkarte entsprechende Kontaktdaten von BMS bekannt gegeben sowie für die Fackreise auf die Fachinformation verwiesen [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 bedeutsamen 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 bedeutsamen 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.

Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation 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 Pharma EEIG (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2022): PAR - Product Information OPDIVO.
3. Bristol Myers Squibb (BMS) (2020): OPDIVO® Patientenkarte; Version 12.0; Stand: Mai 2020.

4. European Medicines Agency (EMA) (2022): Assessment report. OPDIVO; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0100. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>.

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 3-26: 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.“ (Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>„Opdivo ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p>	Ja
2	PD-L1-Testung	<p>„<u>PD-L1-Testung</u></p> <p>Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten die Patienten für eine Behandlung mit OPDIVO basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten Tumor-PD-L1-Expression selektiert werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).“ (Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>„<u>Beurteilung des PD-L1-Status</u></p> <p>Es ist wichtig, für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.“ (Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p>	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: April 2022

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 [1].

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

1. Quartal 2022

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 Patientengruppen.

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 (1. Quartal 2022) abgebildet sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2022. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2022.pdf.