

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 ZB

*Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur
Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder
fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms (HCC)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 12.06.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	101
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	102

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	103
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien zur Einstufung der Leberzirrhose nach Child-Pugh.....	17
Tabelle 3-2: Stadien gemäß der BCLC-Klassifikation	18
Tabelle 3-3: Inzidenz und Prävalenz der Lebertumoren (ICD-10 C22) in Deutschland im Jahr 2020	24
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	26
Tabelle 3-5: BCLC-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Patient:innen im JADE-Register.....	32
Tabelle 3-6: Initiale Behandlung der HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium B im JADE-Register.....	32
Tabelle 3-7: Initiale Behandlung der HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium C im JADE-Register.....	33
Tabelle 3-8: Child-Pugh-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose der Patient:innen mit intermediärem oder fortgeschrittenem HCC im JADE-Register	37
Tabelle 3-9: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient/Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-13: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Jahr.....	60
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient/Patientin).....	66
Tabelle 3-17: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	67
Tabelle 3-18: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient/Patientin)	67
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient/Patientin)	69
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....	97

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 101

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer:innen in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 104

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Übersicht der BCLC-Klassifikation aus der Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases	19
Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2019 – 2020	25
Abbildung 3-3: Übersicht der Krankheitsstadien und der Behandlungen von Patient:innen im JADE-Register	28
Abbildung 3-4: Zusammenfassung der Herleitung der Zielpopulation	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	Alpha-Fetoprotein
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMS	Bristol Myers Squibb
CCC	Cholangiokarzinom
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
CT	Computertomografie
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Group 5 Dimensions
EU	Europäische Union
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-host disease
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
Hep	Hepatobiliary
HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD-10	International Classification of Diseases Version 10
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
IV	Intravenös
KG	Körpergewicht

Abkürzung	Bedeutung
LoE	Level of Evidence
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing-authorisation holder)
MASH	Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis)
MASLD	Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD	Programmed-Cell-Death-Protein
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PZN	Pharmazentralnummer
Q2W	Zweiwöchentlicher Behandlungsmodus
Q3W	Dreiwöchiger Behandlungsmodus
Q4W	Vierwöchentlicher Behandlungsmodus
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SAS	Statistical Analysis System
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
ST	Stück
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
VAS	Visuelle Analogskala
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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms (Hepatocellular Carcinoma, HCC) bei Erwachsenen indiziert [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) lautet wie folgt:

Teilpopulation a) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

Teilpopulation b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung:

Best-Supportive-Care

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).

Am 29.01.2025 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zVT statt (Vorgangsnummer 2024-B-289). In diesem Beratungsgespräch legte der G-BA die folgende zVT fest:

Teilpopulation a) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

Teilpopulation b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung:

Best-Supportive-Care [2].

Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt dieser Festlegung.

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. 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 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurde die aktuelle Fachinformation von Nivolumab (OPDIVO[®], Stand: Mai 2025) sowie die finale Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2024-B-289) als Informationsgrundlage herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu

einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 23.05.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-289 [VERTRAULICH].

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.

Einführung

Leberkrebs (ICD-10 C22) tritt in Deutschland mit jährlich 9.770 Neuerkrankungen im Vergleich zu anderen Krebsentitäten relativ selten auf, zeigt aber mit knapp 8.500 Todesfällen ein sehr ungünstiges Mortalitäts-Inzidenz-Verhältnis. Bei einem beträchtlichen Anteil der Patient:innen mit Leberkrebs liegt bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine ungünstige Prognose vor, da die Erkrankung schon weit fortgeschritten ist: die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei nur 17 %. Leberkrebs tritt vor allem bei älteren Menschen auf (medianes Erkrankungsalter: 74 Jahre bei Frauen, 72 Jahre bei Männern) und Männer sind fast doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Neuerkrankungen im Jahr 2020: 3.030 Frauen, 6.740 Männer). Den höchsten Anteil an den Leberkrebserkrankungen in Deutschland hat das HCC mit 59 % [1].

Pathogenese und Ätiologie

Tumoren in der Leber können prinzipiell in zwei Typen unterteilt werden: primärer Leberkrebs, d. h. der Tumor entsteht originär in der Leber und Lebermetastasen, also Tochtergeschwülste eines anderen Tumors, die in der Leber lokalisiert sind. Lebermetastasen treten deutlich häufiger auf als der primäre Leberkrebs [2]. Der primäre Leberkrebs kann je nach zellulärem Ursprung histologisch differenziert werden in HCC, Cholangiokarzinome (CCC), HCC/CCC-Mischtumoren, Hepatoblastome, Sarkome und andere spezifizierte/nicht-spezifizierte Krebsentitäten. Histologische Subtypen des HCC umfassen fibrolamelläre, zirrhöse, sarkomatoide und entzündliche HCC [2-5].

Die Pathogenese des HCC ist ein mehrstufiger Prozess, der durch genetische und epigenetische Veränderungen sowie komplexe zelluläre und molekulare Mechanismen gekennzeichnet ist. Eine anhaltende entzündliche Schädigung der Leberzellen (Hepatozyten), einschließlich Nekrose und Regeneration führt letztlich zur Bildung hyperplastischer Knoten. Diese Knoten können sich dann weiter zu dysplastischen Knoten (Präkanzerose) bis hin zum HCC entwickeln. Die Entstehung eines HCC wird durch strukturelle und molekulare Veränderungen, die insbesondere auch für eine Zirrhose charakteristisch sind, ermöglicht. Ein HCC kann sich aber auch in einer nicht-zirrhösen Leber entwickeln, was insbesondere die metabolische

Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) betrifft, jedoch weitaus seltener der Fall ist (ca. 15-20 % aller HCC-Fälle) [6-8].

Eine Leberzirrhose stellt unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines HCC dar [9-11]. Die häufigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer Leberzirrhose und in der Folge eines HCC sind virale Hepatitiden (Hepatitis-B-Virus [HBV]- und Hepatitis-C-Virus [HCV]-Infektion), chronischer Alkoholabusus, metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankungen (MASLD)¹ und MASH² [10]. Weniger häufige Risikofaktoren sind Rauchen, genetische Erkrankungen wie Hämochromatose, Morbus Wilson oder α 1-Antitrypsin-Mangel, Autoimmunhepatitis, und Umweltfaktoren wie z. B. Aflatoxin-Exposition [9, 10, 12, 13].

In den letzten Jahrzehnten wurden bedeutende Fortschritte in der Prävention und Therapie chronischer HBV- und HCV-Infektionen erzielt. Diese Fortschritte, einschließlich der Einführung von HBV-Impfprogrammen und der Verfügbarkeit antiviraler Therapien, haben zu einer Reduktion des Risikos für die Entwicklung eines HCC geführt [9, 11]. In Westeuropa ist allerdings eine HCV-Infektion nach wie vor die häufigste Ursache für die Entwicklung eines HCC und trägt zu 37 % der Fälle bei [10]. Eine zunehmende Bedeutung haben metabolisch assoziierte Lebererkrankungen, wie eine MASLD und MASH als Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC. Diese Erkrankungen sind mit Übergewicht, Diabetes und Insulinresistenz assoziiert und führen zu pathophysiologischen Veränderungen wie oxidativem Stress und veränderter Signaltransduktion, was die Entstehung eines HCC – auch in Abwesenheit einer Leberzirrhose – begünstigen kann. Studien zeigen, dass etwa 39 % der HCC-Patient:innen mit zugrunde liegender MASLD, aber nur etwa 15 % der HCC-Patient:innen mit anderer Ätiologie keine Leberzirrhose aufweisen [14]. Trotz dieser Erkenntnisse kann das Risiko der HCC-Entwicklung bei MASLD oder MASH mit oder ohne Leberzirrhose noch nicht vollständig bewertet werden. Aktuelle Daten zeigen, dass eine MASLD nur bei 6,8 % der HCC-Patient:innen als zugrunde liegende Erkrankung diagnostiziert wird [10].

Früherkennung

Die Früherkennung des HCC ist ein zentraler Bestandteil der Versorgung von Patient:innen mit erhöhtem Risiko. Laut der deutschen S3-Leitlinie wird empfohlen, regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen bei Patient:innen mit Leberzirrhose und bei Patient:innen mit einer chronischen HBV-Infektion und erhöhtem HCC-Risiko durchzuführen (Empfehlungsgrad A bzw. B, LoE 2). Ebenso sollten Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose, die durch eine HCV-Infektion bedingt ist, regelmäßig eine HCC-Früherkennungsuntersuchung angeboten werden (Expertenkonsens). Für jene mit fortgeschrittener Fibrose aufgrund nicht-viraler Risikofaktoren wird ebenfalls eine regelmäßige

¹ Hinweis zur Änderung der Nomenklatur: Die vorherige Bezeichnung lautete nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). Im vorliegenden Dossier wird die neue Nomenklatur verwendet.

² Hinweis zur Änderung der Nomenklatur: Die vorherige Bezeichnung lautete nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH). Im vorliegenden Dossier wird die neue Nomenklatur verwendet.

Früherkennungsuntersuchung empfohlen (Expertenkonsens). Die empfohlene Methode zur HCC-Früherkennung ist eine qualitätsgesicherte Sonografie im Abstand von 6 Monaten. Ergänzend dazu kann eine Alpha-Fetoprotein (AFP)-Bestimmung durchgeführt werden, um eine frühzeitige Diagnose zu fördern [11]. Durch die strukturierte Überwachung und Früherkennung können Risikopatient:innen frühzeitig identifiziert werden, was entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung des HCC ist. Die Einhaltung der empfohlenen Untersuchungsintervalle und die Anwendung qualitätsgesicherter Methoden sind dabei essenziell.

Darüber hinaus enthält die deutsche S2k-Leitlinie für MASLD/MASH spezifische Empfehlungen für die Früherkennung eines HCC. Bei Patient:innen mit MASLD oder MASH sollte regelmäßig eine nicht-invasive Untersuchung durchgeführt werden, um das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose oder anderer Risikofaktoren zu bewerten [15]. Dies ermöglicht eine rechtzeitige Identifikation von Patient:innen mit erhöhtem HCC-Risiko und somit die frühzeitige Einleitung geeigneter Überwachungs- und Behandlungsmaßnahmen.

Symptome

Das HCC ist in frühen Stadien meist symptomlos. Erst mit fortschreitender Erkrankung können bei Patient:innen mit und ohne Leberzirrhose unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, ungewollter Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Müdigkeit, Fatigue und Abdominalschmerz auftreten. Müdigkeit und Fatigue stellen dabei die Leitsymptome bei vielen Patient:innen dar [16-18]. Erst im späten Stadium kommen vor allem bei zirrhotischen Patient:innen Symptome einer hepatischen Dekompensation, wie z. B. Gelbsucht, hepatische Enzephalopathie und Anasarka (Hautwassersucht) hinzu. Weitere Symptome in fortgeschrittenen Stadien sind Aszites, Ösophagusvarizenblutungen und ein tastbarer Tumor unter dem rechten Rippenbogen [18, 19]. Diese Symptome sind für die Patient:innen sehr belastend und beeinträchtigen das körperliche Wohlbefinden und die Lebensqualität erheblich [17, 20].

Diagnose und Krankheitsstadien

Diagnostik

Die Diagnosesicherung erfolgt meist nach einem initialen Ultraschallbefund mit unklarer Raumforderung mittels einer kontrastverstärkten Magnetresonanztomographie (MRT) oder einer Kontrastmittelsonographie (Contrast Enhanced Ultrasound, CEUS) mit Nachweis der typischen Kontrastmitteldynamik (arterielle Hypervaskularisation, Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase). Des Weiteren kann eine Computertomografie (CT) durchgeführt werden, jedoch zeigen Studienergebnisse eine höhere Sensitivität für die MRT [11, 21].

Bei Vorliegen einer Leberzirrhose und typischem Befund in der kontrastverstärkten Bildgebung kann vor einer operativen Therapie auf eine histologische Sicherung mittels Biopsie verzichtet werden. Bei Patient:innen ohne Leberzirrhose sollte allerdings zur Absicherung der Diagnose und vor dem Einsatz von Therapien eine Biopsie durchgeführt werden. Eine Biopsie wird auch bei untypischem Kontrastmittelverhalten und palliativer Therapieentscheidung empfohlen. Des

Weiteren kann mittels Biopsie eine histologische Typisierung des HCC zur Abgrenzung gegenüber anderen Tumoren wie dem intrahepatischen CCC oder Metastasen erfolgen [11].

Child-Pugh-Score

Da, wie zuvor ausgeführt, Patient:innen mit einem HCC sehr häufig eine zugrunde liegende Leberzirrhose haben, ist es für die Planung und Durchführung einer Therapie essenziell, eine Einschätzung und Überwachung der Leberfunktion durchzuführen. Der bekannteste Score zur Beurteilung der Leberfunktionsreserve ist der Child-Pugh-Score, der ursprünglich von Child und Turcotte im Jahr 1964 publiziert und später von Pugh et al. modifiziert wurde [22-24]. Die Einstufung erfolgt anhand der Laborwerte Serumalbumin, Bilirubin und Prothrombinzeit oder INR sowie der klinischen Einschätzung von Enzephalopathie und Aszites mit Hilfe der in Tabelle 3-1 dargestellten Punktevergabe.

Tabelle 3-1: Kriterien zur Einstufung der Leberzirrhose nach Child-Pugh

Parameter	Ausprägung/Laborwert	Punkte
Enzephalopathie	Keine	1 Punkt
	Grad 1 und 2	2 Punkte
	Grad 3 und 4	3 Punkte
Aszites	Keine	1 Punkt
	Leicht	2 Punkte
	Moderat	3 Punkte
Bilirubin	< 2 mg/ml	1 Punkt
	2-3 mg/ml	2 Punkte
	> 3 mg/ml	3 Punkte
Serumalbumin	> 3,5 mg/ml	1 Punkt
	2,8-3,5 mg/ml	2 Punkte
	< 2,8 mg/ml	3 Punkte
Prothrombinzeit ^a	< 4 Sekunden	1 Punkt
	4-6 Sekunden	2 Punkte
	> 6 Sekunden	3 Punkte
INR ^a	< 1,7	1 Punkt
	1,7-2,3	2 Punkte
	> 2,3	3 Punkte
a: Zur Einstufung der Leberzirrhose nach Child-Pugh wird entweder die Prothrombinzeit oder die INR berücksichtigt. INR: International Normalized Ratio		

Der Schweregrad der Leberzirrhose wird je nach erreichter Punktzahl in 3 Stadien unterteilt, wobei das Stadium C den höchsten Schweregrad darstellt:

- Child-Pugh-Stadium A (kompensierte Leberzirrhose): 5-6 Punkte
- Child-Pugh-Stadium B (dekompensierte Leberzirrhose): 7-9 Punkte

- Child-Pugh-Stadium C (dekompensierte Leberzirrhose): 10-15 Punkte

Krankheitsstadien

Barcelona Clinic Liver Cancer-Klassifikation

Nach der Diagnosestellung ist die prognostische Beurteilung des HCC ein entscheidender Schritt für die Festlegung der Therapiestrategie. Auf Basis der genauen Krankheitsklassifikation einschließlich der Bewertung der Prognose soll die Auswahl der am besten geeigneten Behandlungen für die Patient:innen erfolgen [11]. Hierfür wird in der Regel die Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation herangezogen, die im Jahr 1999 erstmalig eingeführt und wiederholt validiert wurde [11, 21, 25]. Bei der BCLC-Klassifikation werden die Tumorausdehnung, die Leberfunktion und der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) berücksichtigt (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Stadien gemäß der BCLC-Klassifikation

Stadium		Definition
BCLC-Stadium 0	Sehr frühes Stadium	<ul style="list-style-type: none"> • Singulärer Herd < 2 cm • Erhaltene Leberfunktion • ECOG-PS 0
BCLC-Stadium A	Frühes Stadium	<ul style="list-style-type: none"> • Singulärer Herd < 5 cm oder ≤ 3 Herde jeweils ≤ 3 cm • Erhaltene Leberfunktion • ECOG-PS 0
BCLC-Stadium B	Intermediäres Stadium	<ul style="list-style-type: none"> • Multilokulärer Befall • Herde ≥ 5 cm • Child-Pugh A oder B • ECOG-PS 0
BCLC-Stadium C	Fortgeschrittenes Stadium	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich Gefäßinvasion oder Metastasen • Child-Pugh A oder B • ECOG-PS 1-2
BCLC-Stadium D	Terminales Stadium	<ul style="list-style-type: none"> • Jede Tumorlast • Child-Pugh C • ECOG-PS 3-4
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status		

Die BCLC-Klassifikation ist ein dynamisches System und ermöglicht eine Einteilung in 5 verschiedene Krankheitsstadien mit der jeweiligen Ableitung für eine evidenzbasierte Therapieentscheidung inklusive einer Prognoseabschätzung (siehe Abbildung 3-1).

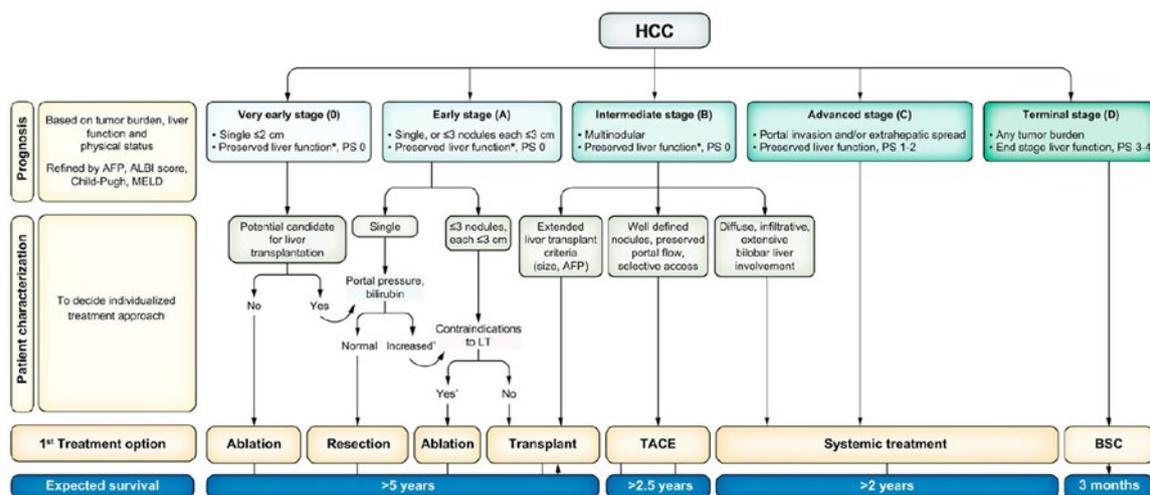


Abbildung 3-1: Übersicht der BCLC-Klassifikation aus der Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases

Quelle: [21]

Prognose

Aufgrund der fehlenden Symptome in frühen Stadien und der unspezifischen Symptomatik mit fortschreitender Erkrankung erfolgt die Diagnose eines HCC häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Dementsprechend ist die Prognose beim HCC insgesamt schlecht; das relative 5-Jahres-Überleben liegt beim HCC für Frauen bei 23 % und für Männer bei 20 % [1].

Bei einer Erstdiagnose im intermediären, fortgeschrittenen oder terminalen Stadium (BCLC-Stadium B oder C oder D) ist die Prognose für die Patient:innen sehr schlecht. Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie aus den USA zeigen, dass Patient:innen in den BCLC-Stadien C und D im Vergleich zu Patient:innen im BCLC-Stadium 0 und A ein deutlich höheres Mortalitätsrisiko haben (5-Jahres-Überleben: Hazard Ratio = 2,40, 95 %-Konfidenzintervall: [2,15; 2,67]) [26]. Ein kurativer Therapieansatz ist für Patient:innen in fortgeschrittenen Stadien nicht mehr möglich; sie befinden sich also in einer palliativen Therapiesituation. Demgegenüber ist die Prognose für Patient:innen mit einer Diagnose in frühen Stadien (BCLC-Stadium 0 oder A) und für einen Teil der Patient:innen im BCLC-Stadium B deutlich besser. So liegt in der multinationalen Beobachtungsstudie BRIDGE das mediane Gesamtüberleben der Patient:innen im BCLC-Stadium A bei 80 Monaten und wurde für Patient:innen im BCLC-Stadium 0 innerhalb des Beobachtungszeitraums (2005-2012) nicht erreicht. Das mediane Überleben der Patient:innen im BCLC-Stadium C und D liegt bei nur 15 bzw. 4 Monaten [27]. Für Patient:innen in frühen Stadien stehen kurative Therapieansätze (Lebertransplantation, Tumorresektion und -ablation oder lokoregionäre Therapien) zur Verfügung [11, 21]. Demzufolge ist eine Diagnose in einem frühen Stadium essenziell für eine gute Prognose der Patient:innen mit einem HCC.

Beschreibung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab umfasst alle erwachsenen Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC, die für eine Systemtherapie in der Erstlinie infrage kommen. Die Behandlung dieser Patient:innen erfolgt mit palliativer Therapieintention.

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.

Therapeutischer Bedarf für Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC

Das nicht resezierbare oder fortgeschrittene HCC ist eine aggressive Krebserkrankung mit hoher Mortalität und schlechter Prognose. Dementsprechend befinden sich die Patient:innen im vorliegenden AWG in einer palliativen Therapiesituation und sind in ihrer Lebensqualität oft bereits stark eingeschränkt. Potenziell kurative Therapiestrategien wie die Lebertransplantation, die Leberresektion oder -ablation sowie lokale Therapieverfahren sind ausschließlich bei Patient:innen in einem früheren Stadium möglich. Somit ist die psychische Belastung der Patient:innen mit HCC-Erstdiagnose in einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen Stadium allein aufgrund des hohen Mortalitätsrisikos besonders hoch [26, 27]. Hinzu kommt die Symptomlast der Patient:innen, die an Abdominalschmerz, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Fatigue, Müdigkeit sowie Aszites und Varizenblutungen leiden und so in ihrem täglichen Leben stark eingeschränkt sind [17, 18, 20].

Durch die Einführung der HBV-Impfprogramme und die Verfügbarkeit antiviraler Therapien zur Behandlung chronischer HBV- und/oder HCV-Infektionen profitieren Patient:innen von einer gewissen Reduktion des Risikos, im Laufe ihres Lebens an einem HCC zu erkranken. Die viralen Hepatitiden stellen aber weiterhin einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines HCC dar. Zudem nimmt die Anzahl der Patient:innen mit MASLD oder MASH zu. In der deutschen Versorgungspraxis ist die Früherkennung von Lebererkrankungen bei diesen Patient:innen oft unzureichend. Dadurch bleiben Leberfibrosen und Leberzirrhosen häufig unerkannt oder werden nicht ausreichend überwacht. Dies führt dazu, dass sich auf dem Boden der Leberzirrhose unbemerkt ein HCC entwickeln kann, dass in frühen Stadien oft symptomlos verläuft und auch in späteren Stadien oft nur unspezifische Symptome zeigt. So wird ein HCC aufgrund der unzureichenden Überwachung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC

Viele Jahre waren die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC begrenzt. Im Jahr 2006 wurde der TKI Sorafenib zur Behandlung des HCC zugelassen [28]. Sorafenib blieb - aufgrund des Scheiterns zahlreicher anderer Therapiestudien - lange der einzige Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC und wurde erst im Jahr 2018 durch die Zulassung von Lenvatinib um eine weitere Therapieoption ergänzt [29]. Im Jahr 2020 wurde mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab erstmalig eine immunmodulierende Kombinationstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC zugelassen [30]. In den folgenden Jahren erhielten zusätzlich Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und Durvalumab als Monotherapie eine Zulassung im vorliegenden AWG [31, 32].

Die beiden Kombinationstherapien Atezolizumab mit Bevacizumab und Durvalumab mit Tremelimumab stellen den aktuellen Therapiestandard für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC dar und werden mit der Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab um eine weitere wichtige, rein immunmodulierende Therapie ergänzt. Die Monotherapien (Durvalumab, Lenvatinib und Sorafenib) werden bei Patient:innen eingesetzt, die für eine immunmodulierende Kombinationstherapie nicht geeignet sind (z. B. Patient:innen mit einer Kontraindikation gegen die Kombinationstherapien) [11].

Limitationen der bisherigen Therapien

Der therapeutische Bedarf ist trotz der bereits vorhandenen Therapieoptionen für Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC weiterhin hoch. Dies begründet sich neben der weiterhin schlechten Prognose für die Patient:innen auch in verschiedenen Limitationen der bisherigen Therapieoptionen.

Die verfügbaren Monotherapien Durvalumab, Lenvatinib und Sorafenib werden in der deutschen S3-Leitlinie sowie in internationalen Leitlinien nur zweitrangig für Patient:innen empfohlen, die für eine Kombinationstherapie nicht geeignet sind [11, 33, 34]. In der REFLECT-Studie konnte die Nicht-Unterlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib gezeigt werden (medianes Gesamtüberleben von 13,6 Monaten gegenüber 12,3 Monaten, Hazard Ratio [95%-KI] = 0,92 [0,79; 1,06]). In den sekundären Endpunkten objektive Ansprechrates (24 % versus 9 %) und progressionsfreies Überleben (7,4 Monate versus 3,7 Monate) war Lenvatinib überlegen [35]. Mit den Kombinationstherapien Atezolizumab mit Bevacizumab und Durvalumab mit Tremelimumab konnten gegenüber Sorafenib statistisch signifikante Überlebensvorteile erreicht werden [36]. Dennoch ist die Wirksamkeit und Anwendung der Kombinationstherapien limitiert und die Situation bleibt für die Mehrzahl der Patient:innen weiterhin schwierig. Neben dem Gesamtüberleben ist in der Therapie des fortgeschrittenen HCC vor allem auch das Tumoransprechen (definiert als vollständiges oder partielles Ansprechen) ein wichtiger Parameter für die Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC. In der pivotalen Studie IMbrave150 zeigt sich bei 70 % der mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab behandelten Patient:innen kein Tumoransprechen [37]. In der pivotalen Studie HIMALAYA liegt für Durvalumab in Kombination

mit Tremelimumab der Anteil der Patient:innen die unter der Behandlung kein Tumoransprechen zeigen sogar bei 80 % [36]. Somit kann weiterhin für einen sehr hohen Anteil der mit den bisher verfügbaren Kombinationstherapien behandelten Patient:innen kein Ansprechen auf die Behandlung erreicht werden. Auch die Zeit bis zur Progression oder dem Tod ist für die Patient:innen besonders wichtig, da sich die vorliegende Patientenpopulation in einer palliativen Therapiesituation befindet und ein Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustandes ein wichtiges Therapieziel ist. Unter Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab beträgt die Zeit bis zur Progression oder dem Tod lediglich 5,4 Monate [36], unter Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab 8,6 Monate [37]. Des Weiteren sind bei Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab Blutungskomplikationen eine bekannte Nebenwirkung, was den Einsatz bei Patient:innen mit Ösophagusvarizen, die ein häufiges Symptom bei Patient:innen mit fortgeschrittener Zirrhose und HCC sind (siehe Abschnitt 3.2.1), erschwert oder ausschließt. Auch eine arterielle Hypertonie tritt bei der Therapie mit Atezolizumab und Bevacizumab häufig als Nebenwirkung auf; dies ist insbesondere in der Population der Patient:innen mit HCC aufgrund der Altersstruktur und Komorbiditäten für die Therapieentscheidung relevant [30, 38].

Insgesamt ist der Bedarf an wirksamen und lebensverlängernden Therapien für die vorliegende Patientenpopulation somit noch nicht gedeckt.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist eine weitere potente, rein immunmodulierende Kombinationstherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC. Aufgrund der weiterhin schlechten Prognose für die Patient:innen ist die Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten um die wirksame und lebensverlängernde Kombinationstherapie aus Nivolumab mit Ipilimumab ein wichtiger Beitrag für die betroffenen Patient:innen.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC wird in der RCT CA209-9DW untersucht. Die Studie startete im Jahr 2019, als die TKI Sorafenib und Lenvatinib den Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung des HCC darstellten [39]. Die Studie CA209-9DW ist eine globale Phase-III-Studie, die eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu dem damaligen Therapiestandard Sorafenib und Lenvatinib nachweist (Anteile der Therapien im Kontrollarm: 15,0 % Sorafenib und 82,6 % Lenvatinib; detaillierte Ergebnisdarstellung siehe Modul 4 ZB). Mit der Studie CA209-9DW stehen erstmalig für eine zugelassene Kombinationstherapie in der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC auch vergleichende Daten gegenüber Lenvatinib zur Verfügung. Trotz des im Vergleich zu bisherigen verfügbaren Daten längsten medianen Gesamtüberlebens im TKI-Kontrollarm der Studie CA209-9DW hat Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im medianen Gesamtüberleben gegenüber der Auswahl aus Sorafenib und Lenvatinib gezeigt (23,66 vs. 20,63 Monate; Hazard Ratio = 0,79, 95 %-Konfidenzintervall: [0,65; 0,96], $p = 0,02$). Des Weiteren liegen mit einer medianen Beobachtungsdauer von 35,2 Monaten Daten über einen langen Beobachtungszeitraum vor.

In dem klinisch relevanten Endpunkt Tumoransprechen zeigt sich bei Patient:innen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab eine Ansprechrates von 36,1 % und somit die bislang höchste Ansprechrates im Vergleich zu den Ergebnissen aus den pivotalen Studien der bisher verfügbaren Kombinationstherapien. Auch die Dauer des Ansprechens ist für Patient:innen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib oder Lenvatinib etwa 17 Monate länger (30,4 vs. 12,9 Monate). Für Patient:innen im BCLC-Stadium B kann ein gutes Tumoransprechen dazu führen, dass sich die Option einer kurativen Therapie eröffnet.

Da HCC assoziierte Symptome einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient:innen haben, stellt der Erhalt der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes der Patient:innen ein weiteres wichtiges Therapieziel dar [17, 20]. Für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab konnten statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS sowie der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Hep gezeigt werden (siehe Modul 4 ZB). Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab deckt den Bedarf an wirksamen Therapien bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes der Patient:innen.

Fazit

Insgesamt besteht für Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren Therapieoptionen, um eine optimale Versorgung aller Patient:innen im vorliegenden AWG zu gewährleisten. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist eine wirksame und lebensverlängernde Therapieoption für Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC und stellt eine wichtige Erweiterung der bisherigen Therapielandschaft dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Inzidenz und Prävalenz von Leberkrebs in Deutschland wird vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI überwacht. In der Darstellung des RKI werden die Tumoren der Leber und intrahepatischen Gallengänge zusammengefasst dargestellt (ICD-10 C22). Diese umfasst das HCC (ICD-10 C22.0), das intrahepatische CCC

(ICD-10 C22.1) und sonstige Lebertumore (ICD-10 C22.2 – C22.9). Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz basieren auf Daten aus dem Jahr 2020 (ICD-10 C22) [1].

Tabelle 3-3: Inzidenz und Prävalenz der Lebertumoren (ICD-10 C22) in Deutschland im Jahr 2020

Kennzahlen	Frauen	Männer	Gesamt
Neuerkrankungen	3.030	6.740	9.770
Standardisierte Neuerkrankungsrate ^{a, b}	3,7	10,0	-
Mittleres Erkrankungsalter ^c	74	72	-
Sterbefälle	2.781	5.676	8.457
Standardisierte Sterberate ^{a, b}	3,1	8,0	-
5-Jahres-Prävalenz	4.300	9.600	13.900
Relative 5-Jahres-Überlebensrate (2019-2020) ^d	17 (13-38)	17 (14-21)	-
a: Je 100.000 Personen b: Alterststandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) Quelle: [1]			

Laut RKI erkrankten im Jahr 2020 in Deutschland insgesamt 9.770 Patient:innen neu an einem Leberkrebs (3.030 Frauen und 6.740 Männer) [1]. Im gleichen Jahr verstarben mit 8.457 Patient:innen fast genauso viele an einem Leberkrebs (siehe Tabelle 3-3). Insgesamt erkrankt eine von 170 Frauen und einer von 80 Männern in Deutschland im Laufe ihres/seines Lebens an einem Leberkrebs. Damit tritt Leberkrebs zwar relativ selten auf, ist jedoch aufgrund der schlechten Prognose eine der häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland. Entsprechend liegen die HCC-spezifischen 5-Jahres-Überlebensraten für Männer bei nur 20 % und für Frauen bei nur 23 % [1].

Neben den in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Risikofaktoren besteht insbesondere auch mit fortgeschrittenem Alter ein erhöhtes Risiko, an einem Leberkrebs zu erkranken. So zeigt sich in Deutschland ein Anstieg in der Leberkrebs-Neuerkrankungsrate ab einem Alter von 60 Jahren (siehe Abbildung 3-2). Entsprechend liegt auch das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland im Jahr 2020 von Frauen bei 74 Jahren und von Männer bei 72 Jahren. Darüber hinaus besteht ein geschlechterspezifischer Unterschied hinsichtlich des Erkrankungsrisikos: Männer erkranken insgesamt fast doppelt so häufig an einem Leberkrebs wie Frauen (Jahr 2020: 3.030 vs. 6.740; siehe Tabelle 3-3) [1].

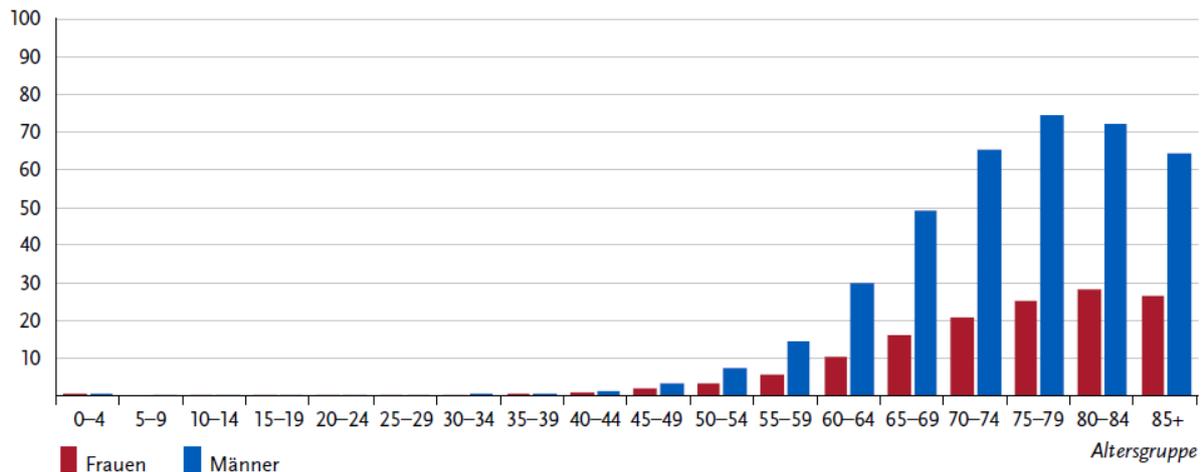


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2019 – 2020

Quelle: [1]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell 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 3-4: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	
	2.381–2.546	2.086–2.231
	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	
	720–770	630–674
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Einleitung

In den letzten Jahren hat sich die Therapiesituation durch die Zulassung immunmodulierender Kombinationstherapien deutlich weiterentwickelt. Dies führt auch zu einer Anpassung der Versorgungssituation für Patient:innen in der Zielpopulation von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde die in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden AWG anerkannte Herleitung zugrunde gelegt [40, S. 33, 41, S. 48]. Um die Veränderung im Versorgungsalltag aufgrund neuer Therapieoptionen für Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC und den daraus einhergehenden Auswirkungen auf die Größe der Zielpopulation adäquat abzubilden, wurden die Patientenzahlen aus den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren mit aktuellen Daten des deutschen JADE-Registers aktualisiert (Stand: 28.02.2025).

JADE-Register

Das JADE-Register ist eine multizentrische, prospektive, longitudinale, Kohortenstudie, die die Wirksamkeit der vorhandenen Therapieoptionen, die Lebensqualität sowie den Erkrankungsverlauf von Patient:innen mit HCC oder CCC in Deutschland untersucht [42]. Das Register schließt eine Vielzahl an deutschen Versorgungszentren ein und stellt eine repräsentative Kohorte zur Beschreibung der Zielpopulation von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für das vorliegende AWG dar. Die Rekrutierung der ersten Patient:innen startete im Jahr 2020. Bisher wurden 845 Patient:innen mit HCC oder CCC rekrutiert. Der aktuelle Datenschnitt vom 28.02.2025 umfasst Daten zu 788 Patient:innen, die an insgesamt 108 Studienzentren (22 Kliniken, 23 medizinische Versorgungszentren, 56 onkologische Praxen) behandelt werden. Von den 788 Patient:innen weisen 592 Patient:innen ein HCC auf. 457 Patient:innen mit HCC wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eingeschlossen, 135 Patient:innen hatten ein Rezidiv. Das Register umfasst sowohl Patient:innen im frühen (BCLC-Stadium 0 und A), im intermediären (BCLC-Stadium B) sowie im fortgeschrittenen und terminalen Stadium (BCLC-Stadium C und D), unabhängig von der jeweiligen Behandlung und deckt damit alle Krankheitsstadien ab (siehe Abbildung 3-3). Ausgeschlossen sind Patient:innen, die ausschließlich eine Behandlung im Sinne von Best-Supportive-Care erhalten. Die Beobachtungsdauer der Patient:innen beträgt maximal 3 Jahre, wobei mindestens alle 3 Monate die klinischen Daten, die Behandlung und der Krankheitsverlauf dokumentiert werden.

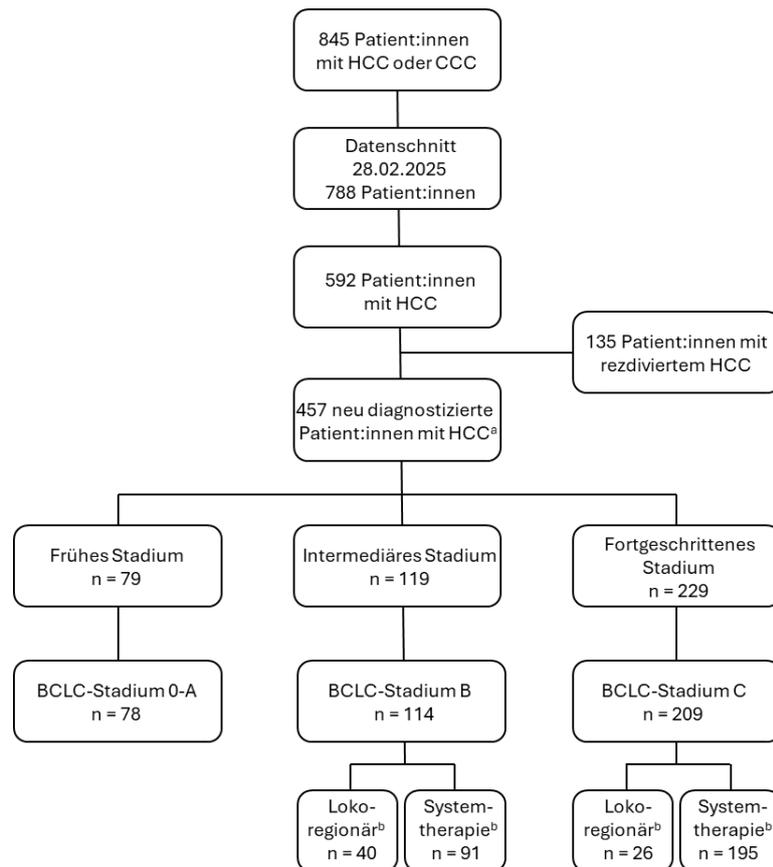


Abbildung 3-3: Übersicht der Krankheitsstadien und der Behandlungen von Patient:innen im JADE-Register

Quelle: [42, S. 6]

a: Bei 30 Patient:innen war zum Zeitpunkt des Datenschnitts (28.02.2025) das BCLC-Stadium noch nicht bekannt.
b: Patient:innen, die sowohl eine lokoregionäre als auch eine Systemtherapie erhalten haben, sind beiden Behandlungsgruppen zugeordnet.

Im Gegensatz zu den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in der gleichen Indikation liegen mit dem JADE-Register erstmalig Daten vor, die die aktuelle Versorgungssituation von HCC-Patient:innen in Deutschland abbilden. Grundsätzlich sind auch Registerdaten mit Unsicherheiten behaftet. So liegen bspw. nicht von allen Patient:innen Angaben zum Child-Pugh-Stadium vor. Dies ist darin begründet, dass u. a. das Serumalbumin in Deutschland nicht routinemäßig bestimmt wird, da bildgebende Verfahren sowie die Messung von Routinelaborwerten wie z. B. Bilirubin in der Regel ausreichend für die Therapieentscheidung sind. Auch das BCLC-Stadium wird nicht bei jedem/jeder Patienten/Patientin standardmäßig bestimmt. Trotz vorhandener Unsicherheiten stellt das JADE-Register die bestverfügbare Evidenz zur Herleitung der Anzahl der Patient:innen der Zielpopulation im AWG dar und ermöglicht im Vergleich zu den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren eine validere Abschätzung der aktuellen Größe der Zielpopulation.

Herleitung der Zielpopulation

Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation sowie die Ergebnisse der Berechnung sind in Abbildung 3-4 zusammengefasst und anschließend im Detail beschrieben. Zunächst

wurde die Anzahl der inzidenten Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B und C im Jahr 2025 bestimmt, die für eine Systemtherapie infrage kommen. Patient:innen, die aus frühen Krankheitsstadien heraus eine Krankheitsprogression erleiden und anschließend gemäß den Therapieempfehlungen für eine Systemtherapie infrage kommen, bleiben dabei unberücksichtigt. Um eine Unterschätzung der Größe der Zielpopulation durch die Verwendung eines rein inzidenzbasierten Modells zu verringern, wurde daher in einem weiteren Schritt die Anzahl der Patient:innen im BCLC-Stadium 0, A und B bestimmt, die nach einer lokoregionären Therapie eine Krankheitsprogression erlitten haben, und zu der Anzahl der inzidenten Patient:innen mit HCC im Jahr 2025 addiert. Im letzten Schritt wurde die Anzahl der Patient:innen mit HCC mit Child-Pugh-Stadium A oder ohne Leberzirrhose und Child-Pugh-Stadium B bestimmt. Daraus ergibt sich im letzten Schritt die Anzahl der Patient:innen mit HCC, die für eine Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.

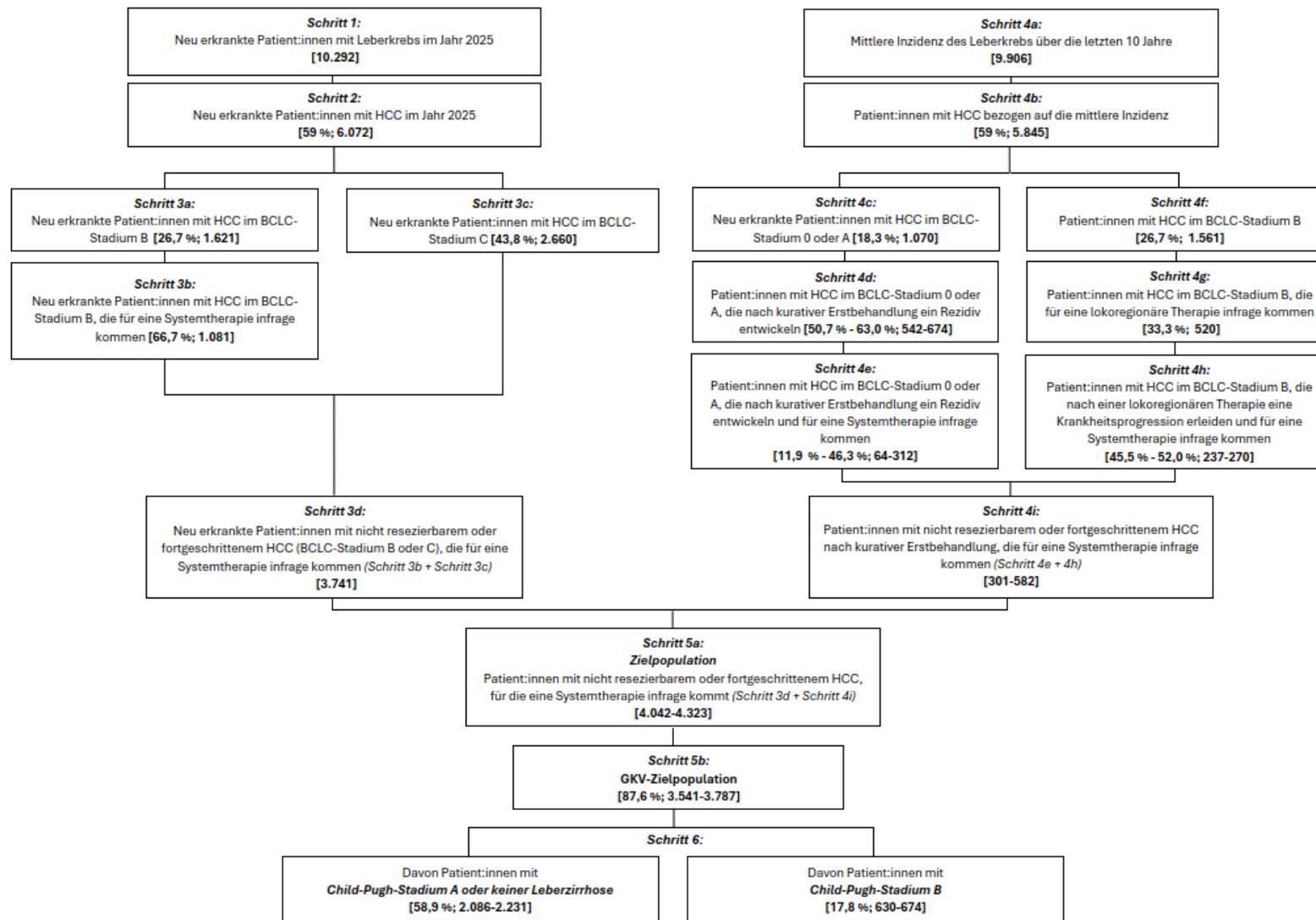


Abbildung 3-4: Zusammenfassung der Herleitung der Zielpopulation

Herleitung der Anzahl der Patient:innen im Anwendungsgebiet im Jahr 2025

Schritt 1: Neu erkrankte Patient:innen mit Leberkrebs

Für die Anzahl der inzidenten Patient:innen mit Leberkrebs (ICD-10 C22) stehen die aktuellen Daten des ZfKD zur Verfügung. In dem neuesten Bericht Krebs in Deutschland 2019/2020 ist die Zahl der neu an einem Leberkrebs erkrankten Patient:innen in Deutschland für das Jahr 2020 publiziert: 3.030 Frauen und 6.740 Männer [1, S. 46]. Zur Herleitung der Zielpopulation von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde zunächst die Anzahl der Patient:innen, die im Jahr 2025 neu an einem Leberkrebs erkranken mittels linearer Regression auf Basis der vom ZfKD veröffentlichten rohen Inzidenzraten berechnet [43, S. 1]. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt [44]:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = 0,0867x - 167,72$; $R^2 = 0,5075$

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = 0,0073x + 1,9073$; $R^2 = 0,0018$

Aufgrund der schlechten Modellanpassung (R^2 von 0,0018) wurde für die Bestimmung der Anzahl an neu erkrankten männlichen HCC-Patienten im Jahr 2025 der Mittelwert aus den rohen Inzidenzraten der Jahre 2013-2022 gebildet und für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsprognose [45, S. 3 und 5].

Entsprechend der Berechnungen kann für das Jahr 2025 von **10.292** Patient:innen, die neu an einem Leberkrebs erkranken, ausgegangen werden.

Schritt 2: Neu erkrankte Patient:innen mit HCC

Der Anteil des HCC (ICD-10 C22.0) an allen Leberkrebserkrankungen wird im Bericht des RKI mit 59 % angegeben [1, S. 46]. Zur Berechnung der Anzahl der Patient:innen mit HCC im Jahr 2025 wird dieser Anteil herangezogen.

Entsprechend ergibt sich für das Jahr 2025 eine Anzahl von **6.072** neu erkrankten Patient:innen mit HCC (59 % von 10.292).

Schritt 3a: Neu erkrankte Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B

Zur Bestimmung der Anzahl der Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B werden die Daten aus dem JADE-Register herangezogen. Von 427 der 592 Patient:innen mit HCC, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in das JADE-Register eingeschlossen wurden, lagen zum Zeitpunkt des Datenschnitts Informationen hinsichtlich des BCLC-Stadiums vor [42, S. 6]. Von diesen Patient:innen wiesen 114 Patient:innen bei der Erstdiagnose ein BCLC-Stadium B auf (siehe Tabelle 3-5) [42, S. 8]. Somit ergibt sich ein Anteil von 26,7 % (114/427) aller HCC-Patient:innen, die sich im BCLC-Stadium B befinden.

Tabelle 3-5: BCLC-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Patient:innen im JADE-Register

BCLC-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in das JADE-Register eingeschlossen wurden (N = 427)
Patient:innen im BCLC-Stadium 0-A, n (%)	78 (18,3)
Patient:innen im BCLC-Stadium B, n (%)	114 (26,7)
Patient:innen im BCLC-Stadium C, n (%)	209 (48,9)
Patient:innen im BCLC-Stadium D, n (%)	18 (4,2)
Patient:innen im BCLC-Stadium mit unbekanntem BCLC-Stadium, n (%)	8 (1,9)
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer	

Demzufolge ergibt sich für das Jahr 2025 eine Anzahl von **1.621** neu erkrankten Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B bei Erstdiagnose (26,7 % von 6.072).

Schritt 3b: Neu erkrankte Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B, die für eine Systemtherapie infrage kommen

Zur Bestimmung der Anzahl der Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B, die für eine Systemtherapie infrage kommen, wird ebenfalls auf die Daten aus dem JADE-Register zurückgegriffen. Im Zeitraum von 2020-2025 wurden 76 der 114 Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B (bei Erstdiagnose) mit einer Systemtherapie behandelt (siehe Tabelle 3-6) [42, S. 19]. Somit ergibt sich ein Anteil von 66,7 % (76/114) aller HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium B, die für eine Systemtherapie infrage kommen.

Tabelle 3-6: Initiale Behandlung der HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium B im JADE-Register

Initiale Behandlung	Patient:innen im BCLC-Stadium B (N = 114)
Patient:innen mit Ablation, n (%)	3 (2,6)
Patient:innen mit SIRT, n (%)	5 (4,4)
Patient:innen mit Operation, n (%)	11 (9,6)
Patient:innen mit Systemtherapie, n (%)	76 (66,7)
Patient:innen mit TACE, n (%)	19 (16,7)
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; SIRT: Selektive Interne Radiotherapie; TACE: Transarterielle Chemoembolisation	

Dementsprechend ergibt sich für das Jahr 2025 eine Anzahl von **1.081** neu erkrankten Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B, die für eine Systemtherapie infrage kommen (66,7 % von 1.621).

Schritt 3c: Neu erkrankte Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium C

Zur Bestimmung der Anzahl der Patient:innen im BCLC-Stadium C bei Erstdiagnose werden ebenfalls die Daten des JADE-Registers herangezogen. Von den 427 Patient:innen mit HCC, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in das JADE-Register eingeschlossen wurden, befinden sich 209 Patient:innen im BCLC-Stadium C (siehe Tabelle 3-5) [42, S. 8]. 187 der 209 Patient:innen werden mit einer Systemtherapie behandelt (siehe Tabelle 3-7) [42, S. 19]. Somit ergibt sich ein Anteil von 43,8 % (187/427) aller HCC-Patient:innen, die sich im BCLC-Stadium C befinden und mit einer Systemtherapie behandelt werden.

Tabelle 3-7: Initiale Behandlung der HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium C im JADE-Register

Initiale Behandlung	Patient:innen im BCLC-Stadium C (N = 209)
Patient:innen mit SIRT, n (%)	8 (3,8)
Patient:innen mit Operation, n (%)	6 (2,9)
Patient:innen mit Systemtherapie, n (%)	187 (89,5)
Patient:innen mit TACE, n (%)	8 (3,8)
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; SIRT: Selektive Interne Radiotherapie; TACE: Transarterielle Chemoembolisation	

Demzufolge ergibt sich für das Jahr 2025 eine Anzahl von **2.660** neu erkrankten Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium C bei Erstdiagnose (43,8 % von 6.072).

Schritt 3d: Neu erkrankte Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC (BCLC-Stadium B oder C), die für eine Systemtherapie infrage kommen

Die Anzahl der neu erkrankten Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC, die für eine Systemtherapie infrage kommen, ergibt sich aus der Summe der ermittelten Patientenzahlen aus Schritt 3b und 3c: Für das Jahr 2025 ergibt sich eine Anzahl von **3.741** neu erkrankten Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC, die für eine Systemtherapie infrage kommen.

Herleitung der Anzahl der Patient:innen im Anwendungsgebiet in den letzten 10 Jahren

Schritt 4a: Mittlere Inzidenz des Leberkrebs

Die Anzahl der neu an Leberkrebs erkrankten Patient:innen über die letzten 10 Jahre wurde auf Basis der Daten des RKI abgeleitet [43, S. 1]. Aus den bekannten Inzidenzraten der Jahre 2013-2022 wurde die Anzahl der neu erkrankten Patient:innen mittels linearer Regressionsgleichung in den Jahren 2023 und 2024 berechnet. Für die Bestimmung der Anzahl an neu erkrankten

männlichen HCC-Patienten wurde aufgrund der schlechten Modellanpassung (siehe Schritt 1) für die Jahre 2023 und 2024 der Mittelwert aus den rohen Inzidenzraten der Jahre 2013-2022 gebildet und herangezogen.

Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsprognose und dem fortgeschriebenen Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts [45, S. 3 und 5, 46, S. 2].

Demzufolge beträgt die mittlere Inzidenz von Leberkrebs in den letzten 10 Jahren **9.906** Patient:innen.

Schritt 4b: Patient:innen mit HCC bezogen auf die mittlere Inzidenz

Zur Berechnung der Anzahl der Patient:innen mit HCC wird erneut der im Bericht des RKI publizierte Anteil des HCC an allen Leberkrebskrankungen von 59 % herangezogen [1, S. 46].

Entsprechend ergibt sich eine Anzahl von **5.845** Patient:innen mit HCC (59 % von 9.906).

Schritt 4c: Neu erkrankte Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium 0 oder A

Zur Bestimmung der Anzahl der Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium 0 oder A werden die Daten aus dem JADE-Register herangezogen. Von den 427 neu diagnostizierten Patient:innen mit HCC, befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose 78 Patient:innen im BCLC-Stadium 0 oder A (siehe Tabelle 3-5) [42, S. 8]. Somit ergibt sich ein Anteil von 18,3 % (78/427) aller HCC-Patient:innen, die sich bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium 0 oder A befinden.

Demzufolge sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose **1.070** Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium 0 oder A (18,3 % von 5.845).

Schritt 4d: Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium 0 oder A, die nach kurativer Erstbehandlung ein Rezidiv entwickeln

Da aus dem JADE-Register keine Daten zur Ableitung des Anteils der Patient:innen mit Rezidiv nach einer kurativen Erstbehandlung vorliegen, wird analog zu vorherigen Nutzenbewertungsverfahren als bestverfügbare Evidenz auf eine retrospektive Studie aus Australien [47] sowie eine retrospektive Studie aus Frankreich [48] zurückgegriffen. Die australische multizentrische Beobachtungsstudie (2000-2010) umfasste 148 HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium 0 oder A, die eine Radiofrequenzablation (RFA) oder Resektion als Erstlinientherapie erhielten. Bei insgesamt 50,7 % der Patient:innen konnte eine Progression festgestellt werden [47, S. 6]. Die französische retrospektive Studie (2004-2013) untersuchte 281 HCC-Patient:innen nach RFA oder Resektion und somit in sehr frühen Stadien (BCLC-Stadium 0 oder A). Eine Progression, definiert als nicht mehr lokoregionär behandelbares Lokalrezidiv oder Fernmetastasen nach Erstbehandlung, wurde bei 63 % der Patient:innen festgestellt [48, S. 6].

Demzufolge ergibt sich eine Spanne von **542-674** Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium 0 oder A, die nach kurativer Erstbehandlung ein Rezidiv entwickeln (50,7 % bzw. 63 % von 1.070).

Schritt 4e: Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium 0 oder A, die nach kurativer Erstbehandlung ein Rezidiv entwickeln und anschließend für eine Systemtherapie infrage kommen

Da keine Angaben aus dem JADE-Register vorliegen, wird als bestverfügbare Evidenz die in Schritt 4d benannte retrospektive Studie aus Frankreich herangezogen. Als Untergrenze werden alle HCC-Patient:innen mit Erstdiagnose im BCLC-Stadium 0 oder A herangezogen, die nach einem Rezidiv eine Systemtherapie erhalten haben. Dies war bei 11,9 % der eingeschlossenen HCC-Patient:innen der Fall [48, S. 6]. Gemäß den Therapieempfehlungen können HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium 0 oder A, die nach kurativer Erstbehandlung ein Rezidiv entwickeln, zunächst für eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) infrage kommen [11]. Es liegen keine Angaben vor, bei wie vielen Patient:innen die TACE in der retrospektiven Studie nicht ausreichend wirkte und die Notwendigkeit einer Behandlung mit einer Systemtherapie bestand. Um diese Patient:innen dennoch zu berücksichtigen, wird als Obergrenze der Anteil an Patient:innen herangezogen, die entweder eine Systemtherapie oder eine TACE erhalten haben. Als Obergrenze ergibt sich ein Anteil von 46,3 % [48, S. 6]. Dies kann zwar zu einer Überschätzung führen, die Berücksichtigung der Spanne stellt jedoch die validere Schätzung dar.

Entsprechend ergibt sich eine Spanne von **64-312** Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium 0 oder A, die nach kurativer Erstbehandlung ein Rezidiv entwickeln und anschließend für eine Systemtherapie infrage kommen (11,9 % bzw. 46,3 % von 542 bzw. 674).

Schritt 4f: Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B

Zur Bestimmung der Anzahl der Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B werden erneut die Daten aus dem JADE-Register herangezogen. Wie zuvor ausgeführt, ergibt sich auf Basis der Daten aus dem JADE-Register ein Anteil von 26,7 % (114/427) aller HCC-Patient:innen, die sich im BCLC-Stadium B befinden (siehe Tabelle 3-5) [42, S. 8].

Demzufolge befinden sich **1.561** Patient:innen mit HCC bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium B (26,7 % von 5.845).

Schritt 4g: Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B, die für eine lokoregionäre Therapie infrage kommen

Im JADE-Register wurden 38 der 114 Patient:innen im BCLC-Stadium B mit einer lokoregionären Therapie behandelt (siehe Tabelle 3-6) [42, S. 19]. Damit beträgt der Anteil aller HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium B, die für eine lokoregionäre Therapie infrage kommen, 33,3 % (38/114).

Dementsprechend ergibt sich eine Anzahl von **520** Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B, die für eine lokoregionäre Therapie infrage kommen (33,3 % von 1.561).

Schritt 4h: Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B, die nach einer lokoregionären Therapie eine Krankheitsprogression erleiden und anschließend für eine Systemtherapie infrage kommen

Zur Bestimmung der Anzahl der Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B, die nach einer lokoregionären Therapie eine Krankheitsprogression erleiden und anschließend für eine Systemtherapie infrage kommen, liegen keine Daten aus Deutschland vor. Als bestverfügbare Evidenz werden daher eine monozentrische Studie aus Spanien und eine amerikanische retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie zum Versorgungsalltag von HCC-Patient:innen in den USA herangezogen. In der im Zeitraum von 2007-2012 in Spanien durchgeführten Studie betrug die 5-Jahres-Krankheitsprogressionsrate 45,5 % [49, S. 5]. In der in Amerika im Zeitraum von 2000-2008 durchgeführten Studie erlitten 52,0 % der Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B eine Krankheitsprogression nach einer lokoregionären Therapie [50, S. 5].

Demzufolge ergibt sich eine Spanne von **237-270** Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B, die nach einer lokoregionären Therapie eine Krankheitsprogression erleiden und anschließend für eine Systemtherapie infrage kommen (45,5 % bzw. 52,0 % von 520).

Schritt 4i: Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC nach kurativer Erstbehandlung, die für eine Systemtherapie infrage kommen

Die Anzahl der Patient:innen mit HCC nach kurativer Erstbehandlung, die für eine Systemtherapie infrage kommen, ergibt sich aus der Summe der ermittelten Patientenzahlen aus Schritt 4e und 4h: Es ergibt sich eine Spanne von **301-582** Patient:innen mit HCC nach kurativer Erstbehandlung, die für eine Systemtherapie infrage kommen.

Zusammenführung und Berechnung der Anzahl der Patient:innen in der GKV

Schritt 5a: Patient:innen in der Zielpopulation

Die Anzahl der Patient:innen der Zielpopulation wird durch die Summe der ermittelten Patientenzahlen aus Schritt 3d und 4i bestimmt: Dadurch ergibt sich eine Spanne von **4.042-4.323** Patient:innen.

Schritt 5b: Patient:innen in der GKV-Zielpopulation

Derzeit beträgt der Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung 87,6 % [51, S. 2, 52, S. 1].

Dementsprechend beträgt die Anzahl der Patient:innen der Zielpopulation, die in der GKV sind, **3.541-3.787** Patient:innen.

Schritt 6: Aufteilung in die Teilpopulationen der Patient:innen mit Child-Pugh A oder ohne Leberzirrhose und der Patient:innen mit Child-Pugh B

Um die Anzahl der Patient:innen mit HCC und Child-Pugh A oder ohne Leberzirrhose und Child-Pugh B zu bestimmen, wird das JADE-Register herangezogen. Von den 427 Patient:innen mit HCC weisen 348 Patient:innen ein intermediäres oder fortgeschrittenes

HCC auf. 58,9 % (205/348) dieser Patient:innen befinden sich im Child-Pugh-Stadium A und 17,8 % (62/348) im Child-Pugh-Stadium B (Tabelle 3-8) [42, S. 10].

Tabelle 3-8: Child-Pugh-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose der Patient:innen mit intermediärem oder fortgeschrittenem HCC im JADE-Register

Child-Pugh-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose	Patient:innen mit intermediärem HCC (N = 119)	Patient:innen mit fortgeschrittenem HCC (N = 229)
Patient:innen im Child-Pugh-Stadium A, n (%)	79 (66,4)	126 (55,0)
Patient:innen im Child-Pugh-Stadium B, n (%)	15 (12,6)	47 (20,5)
Patient:innen im Child-Pugh-Stadium C, n (%)	2 (1,7)	9 (3,9)
Patient:innen mit unbekanntem Child-Pugh-Stadium, n (%)	23 (19,3)	47 (20,5)
HCC: Hepatozelluläres Karzinom		

Entsprechend beträgt die Anzahl der Patient:innen im **Child-Pugh-Stadium A** oder **ohne Leberzirrhose 2.086-2.231** und im **Child-Pugh-Stadium B 630-674** [44].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

In den nächsten 5 Jahren sind keine wesentlichen Änderungen in der Zielpopulation von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zu erwarten.

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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patient:innen, 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 in Kombination mit Ipilimumab	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	Zusatznutzen nicht belegt	2.086-2.231
	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	Zusatznutzen nicht belegt	630-674

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom

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.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC zugelassen. Es erfolgt eine Unterteilung in die Teilpopulation der Patient:innen mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose und die Teilpopulation mit Child-Pugh B, da sich die Therapieempfehlungen abhängig von der Leberfunktionsreserve unterscheiden. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist in Modul 4 ZB erläutert. Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation ist dem Abschnitt 3.2.4 zu entnehmen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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.

Beschreibung der Erkrankung

Die Beschreibung der Erkrankung wurde anhand von Primärliteratur, HCC-spezifischen Reviews und deutschen sowie internationalen Leitlinien verfasst. Dafür wurde eine zielgerichtete Literaturrecherche durchgeführt.

Prävalenz und Inzidenz

Die epidemiologischen Betrachtungen im Abschnitt 3.2.3 erfolgten auf Basis der Registerdaten des RKI. Zudem wurden sowohl Primärliteratur als auch Reviews gesichtet.

Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation basiert primär auf Registerdaten des RKI (einschließlich ZfKD) sowie auf Daten aus dem JADE-Register, einer prospektiven Kohortenstudie, die die Versorgungsrealität von Patient:innen mit HCC in Deutschland abbildet. Ergänzend wurde Primärliteratur herangezogen. Die Angaben zur Gesamtbevölkerung sowie zur Anzahl der Versicherten in der GKV wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert-Koch-Institut (RKI) (2023): Krebs in Deutschland 2019/2020. [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
2. Namasivayam S, Martin DR, Saini S (2007): Imaging of liver metastases: MRI. *Cancer Imaging*; 7(1):2–9.
3. Paradis V (2013): Histopathology of hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res*; 190:21–32.
4. Keane MG, Pereira SP (2013): Improving detection and treatment of liver cancer. *Practitioner*; 257(1763):21–6.

5. Marquardt JU, Andersen JB, Thorgeirsson SS (2015): Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer. *Nat Rev Cancer*; 15(11):653–67.
6. Llovet JM, Pinyol R, Kelley RK, El-Khoueiry A, Reeves HL, Wang XW, et al. (2022): Molecular pathogenesis and systemic therapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Cancer*; 3(4):386–401.
7. Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM (2013): Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*; 144(3):512–27.
8. Thorgeirsson SS, Grisham JW (2002): Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*; 31(4):339–46.
9. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. (2021): Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*; 7(1):6.
10. Singal AG, Kanwal F, Llovet JM (2023): Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*; 20(12):864–84.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) DK, AWMF), (2024): S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. [Zugriff: 07.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_5.0.pdf.
12. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D (2021): Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res*; 149:1–61.
13. Nagral A, Sarma MS, Matthai J, Kukkle PL, Devarbhavi H, Sinha S, et al. (2019): Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. *J Clin Exp Hepatol*; 9(1):74–98.
14. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH, et al. (2022): Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*; 23(4):521–30.
15. Roeb E., Canbay A., Bantel H., Bojunga J., deLaffolie J., Demir M., et al. (2022): Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [Zugriff: 04.02.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0251_S2k_-NAFLD-Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankungen_2022-10_01.pdf.
16. Leith A, Kiiskinen U, Girvan AC, Jen MH, Khela K, Rider A, et al. (2022): Physician- and patient-reported symptom concordance and association with quality of life in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol*; 18(33):3727–40.
17. Pathomjaruwat T, Matchim Y, Armer JM (2024): Symptoms and symptom clusters in patients with hepatocellular carcinoma and commonly used instruments: An integrated review. *Int J Nurs Sci*; 11(1):66–75.
18. Sun VC, Sarna L (2008): Symptom management in hepatocellular carcinoma. *Clin J Oncol Nurs*; 12(5):759–66.
19. Bialecki ES, Di Bisceglie AM (2005): Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*; 7(1):26–34.

20. Norman EML, Weil J, Philip J (2022): Hepatocellular carcinoma and its impact on quality of life: A review of the qualitative literature. *Eur J Cancer Care (Engl)*; 31(6):e13672.
21. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. (2023): AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*; 78(6):1922–65.
22. Tsoris A., Marlar C.A. (2023): Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. [Zugriff: 14.10.2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
23. Child CG, Turcotte JG (1964): Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*; 1:1–85.
24. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R (1973): Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*; 60(8):646–9.
25. Llovet JM, Brú C, Bruix J (1999): Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*; 19(3):329–38.
26. Yilma M, Houhong Xu R, Saxena V, Muzzin M, Tucker LY, Lee J, et al. (2024): Survival Outcomes Among Patients With Hepatocellular Carcinoma in a Large Integrated US Health System. *JAMA Netw Open*; 7(9):e2435066.
27. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. (2015): Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int*; 35(9):2155–66.
28. Bayer AG (2006): Nexavar® 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2025 [Zugriff: 30.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Eisai GmbH (2015): Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2024 [Zugriff: 21.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Roche Registration GmbH (2017): Tecentriq® 840 mg/1200 mg (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung); Fachinformation. Stand: März 2025 [Zugriff: 09.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. AstraZeneca AB (2018): IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2025 [Zugriff: 09.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. AstraZeneca AB (2023): IMJUDO® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 09.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): Hepatocellular Carcinoma. [Zugriff: 06.05.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf.
34. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beal E, Finn RS, Gade TP, et al. (2024): Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*; 42(15):1830–50.
35. Eisai GmbH (2018): Lenvatinib (Lenvima®) Modul 4B Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben. [Zugriff: 14.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2629/2018-09-18_Modul4B_Lenvatinib.pdf.
36. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. (2022): Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid*; 1(8):EVIDoa2100070.

37. Roche Pharma AG (2020): Atezolizumab (Tecentriq®) Modul 4A - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben. [Zugriff: 06.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4270/2020-11-19_Modul4A_Atezolizumab.pdf.
38. Mabxience Research SL (2021): Alymsys 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Zugriff: 08.10.2024]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230724159967/anx_159967_de.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab); Verfahrensnummer D-603. [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_TrG.pdf.
40. AstraZeneca GmbH (2023): Durvalumab (IMFINZI®) Modul 3 A - Durvalumab Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC). [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7268/2023_12_13_Modul3A_Durvalumab.pdf.
41. Roche Pharma AG (2020): Atezolizumab (Tecentriq®) Modul 3A - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben. [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4209/2020-11-19_Modul3A_Atezolizumab.pdf.
42. iOMEDICO AG (2025): JADE: Special analysis - Epidemiology and Treatment of HCC in Germany [VERTRAULICH].
43. Robert-Koch-Institut (RKI) (2024): Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland: Leberkrebs (C22). [Zugriff: 06.05.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
44. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2025): Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.
45. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. [Zugriff: 28.04.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12421-0002/>.
46. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht. [Zugriff: 06.05.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0003>.
47. Gory I, Fink M, Bell S, Gow P, Nicoll A, Knight V, et al. (2015): Radiofrequency ablation versus resection for the treatment of early stage hepatocellular carcinoma: a multicenter Australian study. *Scand J Gastroenterol*; 50(5):567–76.
48. Hocquelet A, Balageas P, Laurent C, Blanc JF, Frulio N, Salut C, et al. (2015): Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: A study of 281 Western patients. *Int J Hyperthermia*; 31(7):749–57.
49. Ciria R, López-Cillero P, Gallardo AB, Cabrera J, Pleguezuelo M, Ayllón MD, et al. (2015): Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular

- carcinoma: Modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization. *Eur J Surg Oncol*; 41(9):1153–61.
50. Senthilnathan S, Memon K, Lewandowski RJ, Kulik L, Mulcahy MF, Riaz A, et al. (2012): Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: analyzing patterns of progression in 285 patients. *Hepatology*; 55(5):1432–42.
51. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2024): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: August 2024). [Zugriff: 07.02.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.
52. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. [Zugriff: 06.05.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>.

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 in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

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/ Patientin pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient/ Patientin pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie] gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) [Erhaltungstherapie]	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung und Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	1. Therapiejahr				
		<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [Initialtherapie]</i>				
		Zyklisch: 1 × alle 3 Wochen 1 mg/kg KG Nivolumab in Kombination mit 3 mg/kg KG Ipilimumab, 4 Gaben über 12 Wochen	4	1	4	
		<i>Nivolumab als Monotherapie [Erhaltungstherapie]</i>				
		Zyklisch: 1 × alle 2 Wochen 240 mg (Q2W)	20,1	1	20,1	
		oder				
		Zyklisch: 1 × alle 4 Wochen 480 mg (Q4W)	10	1	10	
		2. Therapiejahr				
		<i>Nivolumab als Monotherapie [Erhaltungstherapie]</i>				
		Zyklisch: 1 × alle 2 Wochen 240 mg (Q2W)	25,9	1	25,9	
oder						
Zyklisch: 1 × alle 4 Wochen 480 mg (Q4W)	13	1	13			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient/ Patientin pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient/ Patientin pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation a)					
Atezolizumab (TECENTRIQ®) in Kombination mit Bevacizumab (MVASI®)	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder mit keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	1. Therapiejahr und Folgejahre			
		<i>Atezolizumab</i>			
		Zyklisch: 1 × alle 2 Wochen 840 mg (Q2W)	26,1	1	26,1
		oder			
		Zyklisch: 1 × alle 3 Wochen 1.200 mg (Q3W)	17,4	1	17,4
		oder			
		Zyklisch: 1 × alle 4 Wochen 1.680 mg (Q4W)	13	1	13
Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab (IMJUDO®) gefolgt von Durvalumab (IMFINZI®)	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	1. Therapiejahr			
		<i>Durvalumab</i>			
		Zyklisch: 1 × alle 4 Wochen 1.500 mg (Q4W)	13	1	13
		<i>Tremelimumab</i>			
		300 mg Einmalgabe an Tag 1 von Zyklus 1	1	1	1
		Folgejahre			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient/Patientin pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient/Patientin pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		<i>Durvalumab</i>			
		Zyklisch: 1 × alle 4 Wochen 1.500 mg (Q4W)	13	1	13
Teilpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>HCC: Hepatozelluläres Karzinom; KG: Körpergewicht; Q2W: Zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q3W: Dreiwöchiger Behandlungsmodus; Q4W: Vierwöchentlicher Behandlungsmodus</p>					

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

Tabelle 3-10 bildet den Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient/Patientin pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen und die daraus resultierenden Behandlungstage pro Patient/Patientin pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) [1, 2] sowie für die zVT Atezolizumab (TECENTRIQ®) in Kombination mit Bevacizumab (MVASI®) und Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab (IMJUDO®) [3-5] für Teilpopulation a) und Best-Supportive-Care für Teilpopulation b) ab.

Die Darstellung erfolgt getrennt für das 1. Therapiejahr sowie für das 2. Therapiejahr bzw. die Folgejahre, um die verschiedenen Behandlungsmodi, insbesondere für das zu bewertende Arzneimittel, und die sich daraus ergebenden Unterschiede in den Jahrestherapiekosten aufzuzeigen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation ist Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder

fortgeschrittenen HCC bei Erwachsenen indiziert. Die Behandlung sollte bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate fortgesetzt werden [1].

1. Therapiejahr

Ausgehend von den Angaben in der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels gliedert sich die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC bei Erwachsenen in eine Initialtherapie und eine Erhaltungstherapie. Initial wird 1 mg/kg KG Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit 3 mg/kg KG Ipilimumab (YERVOY®) für 4 Zyklen à 3 Wochen als intravenöse Infusion an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus infundiert [1, 2].

An die Initialtherapie schließt sich die Erhaltungstherapie an, in der Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie, entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen intravenös verabreicht wird. Die erste Gabe erfolgt bei beiden Behandlungsmodi jeweils 3 Wochen nach der letzten Kombinationsdosis von Nivolumab und Ipilimumab [1].

Entsprechend ergeben sich im 1. Therapiejahr im Zusammenhang mit der Initialtherapie 4 Behandlungstage für Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) sowie darauffolgend innerhalb der Erhaltungstherapie zusätzlich 20,1 Behandlungstage (bei einer Behandlung alle 2 Wochen) bzw. 10 Behandlungstage (bei einer Behandlung alle 4 Wochen) mit Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie.

2. Therapiejahr

Im 2. Therapiejahr wird die im 1. Therapiejahr begonnene Monotherapie mit Nivolumab fortgeführt. Da die Therapiedauer von Nivolumab (OPDIVO®) auf maximal 24 Monate begrenzt ist, werden analog der bisherigen Vorgehensweise des G-BA nur diejenigen Zyklen dargestellt, die innerhalb dieses Zeitraumes vollständig abgeschlossen werden können [1, 6].

Um die Anzahl der Monotherapie-Zyklen im 2. Therapiejahr zu ermitteln, wird zunächst die Anzahl der Monotherapie-Zyklen, die über 24 Monate (\cong 730 Tage) insgesamt vollständig abgeschlossen werden können, ermittelt. Anschließend wird die Anzahl der Monotherapie-Zyklen im 2. Therapiejahr bestimmt, indem von den über einen Zeitraum von 24 Monaten vollständig möglichen Monotherapie-Zyklen diejenigen, die bereits im 1. Therapiejahr stattgefunden haben, subtrahiert werden. Die Anzahl an Monotherapie-Zyklen im 2. Therapiejahr richtet sich somit nach der Anzahl vorangegangener Kombinationstherapie-Zyklen und dem gewählten Behandlungsmodus für die Monotherapie (alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen) im 1. Therapiejahr:

Nach 4 vorangegangenen, 3-wöchigen Kombinationstherapie-Zyklen im 1. Therapiejahr können über einen Zeitraum von 24 Monaten rein rechnerisch noch insgesamt 46,1 ($= (730 \text{ Tage} - 4 \times 21 \text{ Tage}) / 14 \text{ Tage}$) 2-wöchige oder 23,1 ($= (730 \text{ Tage} - 4 \times 21 \text{ Tage}) / 28 \text{ Tage}$) 4-wöchige Monotherapie-Zyklen durchgeführt werden. Folglich können insgesamt 46 zweiwöchige oder 23 vierwöchige Monotherapie-Zyklen über einen Zeitraum von 24 Monaten vollständig abgeschlossen werden. Werden hiervon die im 1. Therapiejahr erfolgten Monotherapie-Zyklen subtrahiert, ergeben sich so schließlich 25,9 ($= 46 \text{ Zyklen} -$

20,1 Zyklen) 2-wöchige oder 13,0 (= 23 Zyklen – 10,0 Zyklen) 4-wöchige Monotherapie-Zyklen im 2. Therapiejahr.

Daraus ergeben sich 25,9 Behandlungstage (bei einer Behandlung alle 2 Wochen) bzw. 13 Behandlungstage (bei einer Behandlung alle 4 Wochen) für die Behandlung mit Nivolumab (OPDIVO®) pro Jahr im 2. Therapiejahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Teilpopulation a)

Atezolizumab (TECENTRIQ®) in Kombination mit Bevacizumab (MVASI®)

Gemäß Fachinformation ist Atezolizumab (TECENTRIQ®) in Kombination mit Bevacizumab (MVASI®) zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC bei Erwachsenen angezeigt. Die Patient:innen sollen mit der Kombinationstherapie bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis zu einer nicht kontrollierbaren Toxizität behandelt werden. Eine maximale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben [3].

Atezolizumab (TECENTRIQ®) wird sowohl im 1. Therapiejahr als auch in Folgejahren als intravenöse Gabe mit entweder 840 mg einmal alle 2 Wochen, 1.200 mg alle 3 Wochen oder 1.680 mg alle 4 Wochen verabreicht [3].

Zusätzlich wird 15 mg/kg KG Bevacizumab (MVASI®) als intravenöse Gabe alle 3 Wochen verabreicht [3].

Bezogen auf ein Behandlungsjahr ergeben sich somit zwischen 13 Behandlungstage (bei einer Behandlung alle 4 Wochen) und 26,1 Behandlungstage (bei einer Behandlung alle 2 Wochen) mit Atezolizumab (TECENTRIQ®) und 17,4 Behandlungstage mit Bevacizumab (MVASI®).

Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab (IMJUDO®)

Gemäß der Fachinformationen sind Durvalumab (IMFINZI®) und Tremelimumab (IMJUDO®) in Kombination zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC bei Erwachsenen angezeigt. Die Patient:innen sollen mit der Kombinationstherapie bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht kontrollierbaren Toxizität behandelt werden. Eine maximale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben [4, 5].

Durvalumab (IMFINZI®) wird sowohl im 1. Therapiejahr als auch in Folgejahren als intravenöse Gabe mit einer Dosis von 1500 mg alle 4 Wochen verabreicht [4].

Tremelimumab (IMJUDO®) wird mit einer Dosis von 300 mg im 1. Therapiejahr als intravenöse Gabe an Tag 1 in Zyklus 1 verabreicht [5].

Bezogen auf das 1. Therapiejahr ergeben sich somit 13 Behandlungstage mit Durvalumab (IMFINZI®) und 1 Behandlungstag mit Tremelimumab (IMJUDO®).

Unter der Berücksichtigung, dass im 2. Therapiejahr keine Kombinationstherapie mit Tremelimumab (IMJUDO®) angezeigt ist, wird Durvalumab (IMFINZI®) einmal alle 4 Wochen als Monotherapie verabreicht.

Daraus ergeben sich 13 Behandlungstage für die Behandlung mit Durvalumab (IMFINZI®) pro Jahr ab dem 2. Therapiejahr.

Teilpopulation b)

Best-Supportive-Care

Der Behandlungsmodus von Best-Supportive-Care ist abhängig von den individuellen Bedürfnissen der Patient:innen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-11: Jahresverbrauch pro Patient/Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient/Patientin pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient/Patientin (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie] gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) [Erhaltungstherapie]	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose oder mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	1. Therapiejahr			
		<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [Initialtherapie]</i>			
		4	77,7 mg (2 DSF à 40 mg)	310,8 mg Nivolumab (8 DSF à 40 mg)	
		4	233,1 mg (1 DSF à 200 mg + 1 DSF à 50 mg)	932,4 mg Ipilimumab (4 DSF à 200 mg + 4 DSF à 50 mg)	
		<i>Nivolumab als Monotherapie [Erhaltungstherapie]</i>			
		Q2W: 20,1	240 mg (2 DSF à 120 mg)	4.824 mg Nivolumab (40,2 DSF à 120 mg)	
		<i>Oder</i>			
		Q4W: 10	480 mg (4 DSF à 120 mg)	4.800 mg Nivolumab (40 DSF à 120 mg)	
		2. Therapiejahr			
		<i>Nivolumab als Monotherapie [Erhaltungstherapie]</i>			
Q2W: 25,9	240 mg (2 DSF à 120 mg)	6.216 mg Nivolumab (51,8 DSF à 120 mg)			
<i>Oder</i>					
Q4W: 13	480 mg (4 DSF à 120 mg)	6.240 mg Nivolumab (52 DSF à 120 mg)			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient/ Patientin pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient/ Patientin (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation a)					
Atezolizumab (TECENTRIQ®) In Kombination mit Bevacizumab (MVASI®)	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	1. Therapiejahr und Folgejahre			
		<i>Atezolizumab</i>			
		Q2W: 26,1	840 mg (1 DSF à 840 mg)	21.924 mg Atezolizumab (26,1 DSF à 840 mg)	
		oder			
		Q3W: 17,4	1.200 mg (1 DSF à 1.200 mg)	20.880 mg Atezolizumab (17,4 DSF à 1.200 mg)	
		oder			
		Q4W: 13	1.680 mg (2 DSF à 840 mg)	21.840 mg Atezolizumab (26 DSF à 840 mg)	
		<i>Bevacizumab</i>			
17,4	1.165,5 mg (3 DSF à 400 mg)	20.279,7 mg Bevacizumab (52,2 DSF à 400 mg)			
Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab (IMJUDO®)	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	1. Therapiejahr			
		<i>Durvalumab</i>			
		13	1.500 mg (3 DSF à 500 mg)	19.500 mg Durvalumab (39 DSF à 500 mg)	
		<i>Tremelimumab</i>			
		1	300 mg (1 DSF à 300 mg)	300 mg Tremelimumab (1 DSF à 300 mg)	
		Folgejahre			
		<i>Durvalumab</i>			
13	1.500 mg (3 DSF à 500 mg)	19.500 mg Durvalumab (39 DSF à 500 mg)			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient/Patientin pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient/Patientin (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Teilpopulation b)				
Best-Supportive-Care	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich		
DSF: Durchstechflasche; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; Q2W: Zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q3W: Dreiwöchiger Behandlungsmodus; Q4W: Vierwöchentlicher Behandlungsmodus				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Im Allgemeinen ergibt sich der jeweilige Jahresverbrauch pro Patient/Patientin für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zVT aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr und der Dosierungsempfehlung pro Behandlungstag gemäß Fachinformation. Für die Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von körpergewichtsabhängigen Dosierungsempfehlungen werden analog zum Vorgehen des G-BA die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung zugrunde gelegt. Der Mikrozensus 2021 weist für Erwachsene ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg aus [7]. Angegeben werden der Verbrauch pro Gabe bzw. der Jahresverbrauch in mg.

Sofern der errechnete Verbrauch einer Therapieoption aufgrund von körpergewichtsabhängigen Dosierungsempfehlungen nicht exakt durch die verfügbaren Wirkstärken des entsprechenden Arzneimittels abgedeckt werden kann, wird die nächstgrößere, wirtschaftlichste Packungsgrößen-Wirkstärkenkombination für die Kostendarstellung herangezogen. Dementsprechend wird der unmittelbare Verwurf pro Gabe berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

1. Therapiejahr

Jahresverbrauch von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt laut Fachinformation 1 mg/kg Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit 3 mg/kg Ipilimumab (YERVOY®) und wird alle 3 Wochen für die ersten 4 Gaben intravenös verabreicht [1]. Dem Mikrozensus 2021 ist ein durchschnittliches Körpergewicht in Höhe von 77,7 kg für einen Erwachsenen zu entnehmen [7]. Der Bedarf an Nivolumab (OPDIVO®) beträgt demnach $1 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 77,7 \text{ mg}$ pro Gabe. Für Ipilimumab (YERVOY®) beträgt der Bedarf $3 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 233,1 \text{ mg}$ pro Gabe. Die Initialdosis wird entsprechend durch 2 Durchstechflaschen à 40 mg Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit 1 Durchstechflasche à 200 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg Ipilimumab (YERVOY®) verabreicht.

Unter Berücksichtigung von jeweils 4 Gaben im Rahmen der Initialtherapie ergibt sich ein Jahresverbrauch von 310,8 mg Nivolumab (OPDIVO®) (\cong 8 Durchstechflaschen à 40 mg) in Kombination mit 932,4 mg Ipilimumab (YERVOY®) (\cong 4 Durchstechflaschen à 200 mg + 4 Durchstechflaschen à 50 mg).

Jahresverbrauch von Nivolumab als Monotherapie

Anschließend folgt die Erhaltungstherapie, in der entweder 240 mg Nivolumab (OPDIVO®) alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab (OPDIVO®) alle 4 Wochen als Monotherapie verabreicht wird. Dies entspricht jeweils 2 Durchstechflaschen bzw. 4 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab (OPDIVO®) pro Gabe.

Unter Berücksichtigung von 20,1 Behandlungstagen (bei einer Behandlung alle 2 Wochen) bzw. 10 Behandlungstagen (bei einer Behandlung alle 4 Wochen) innerhalb der Erhaltungstherapie im 1. Therapiejahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 4.824 mg (\cong 40,2 Durchstechflaschen à 120 mg) bei einer Gabe alle 2 Wochen bzw. 4.800 mg (\cong 40 Durchstechflaschen à 120 mg) bei einer Gabe alle 4 Wochen Nivolumab (OPDIVO®).

Insgesamt resultiert im 1. Therapiejahr ein Verbrauch von 5.134,8 mg (Erhaltungstherapie mit einer Behandlung alle 2 Wochen \cong 40,2 Durchstechflaschen à 120 mg + 8 Durchstechflaschen à 40 mg) bzw. 5.110,8 mg (Erhaltungstherapie mit einer Behandlung alle 4 Wochen \cong 40 Durchstechflaschen à 120 mg + 8 Durchstechflaschen à 40 mg) Nivolumab (OPDIVO®) und 932,4 mg Ipilimumab (YERVOY®) (\cong 4 Durchstechflaschen à 200 mg + 4 Durchstechflaschen à 50 mg) pro Patient/Patientin.

2. Therapiejahr

Im 2. Therapiejahr ist für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC bei Erwachsenen die Erhaltungstherapie mit 240 mg Nivolumab (OPDIVO®) einmal alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab (OPDIVO®) einmal alle 4 Wochen als Monotherapie angezeigt.

Daraus ergibt sich ein Verbrauch im 2. Therapiejahr von 6.216 mg (bei einer Behandlung alle 2 Wochen) Nivolumab (OPDIVO®) pro Patient/Patientin bei 25,9 Behandlungstagen pro Jahr bzw. 6.240 mg (bei einer Behandlung alle 4 Wochen) Nivolumab (OPDIVO®) pro Patient/Patientin bei 13 Behandlungstagen pro Jahr. Dies entspricht einem Verbrauch von 51,8 Durchstechflaschen à 120 mg (bei einer Behandlung alle 2 Wochen) bzw. 52 Durchstechflaschen à 120 mg (bei einer Behandlung alle 4 Wochen).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Teilpopulation a)

Jahresverbrauch von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

1. Therapiejahr und Folgejahre

Die empfohlene Dosis für Atezolizumab (TECENTRIQ®) beträgt laut Fachinformation entweder 840 mg alle 2 Wochen (\cong 1 Durchstechflasche à 840 mg), 1.200 mg alle 3 Wochen (\cong 1 Durchstechflasche à 1.200 mg) oder 1.680 mg (\cong 2 Durchstechflaschen à 840 mg) alle 4 Wochen [3]. Da der Verbrauch bei einer Behandlung alle 4 Wochen, auf ein Jahr gerechnet, zwischen dem der anderen beiden Optionen liegt, werden im Folgenden der Verbrauch und die Kosten bei einer Behandlung alle 2 Wochen (als obere Grenze) und bei einer Behandlung alle 3 Wochen (also untere Grenze) beschrieben.

Bei einer Behandlung alle 2 Wochen ergibt sich bei 26,1 Behandlungstagen mit einem Verbrauch von 840 mg Atezolizumab (TECENTRIQ®) ein Jahresverbrauch von 21.924 mg (\cong 26,1 Durchstechflaschen à 840 mg) für das 1. und nachfolgende Therapiejahre. Bei einer Behandlung alle 3 Wochen ergibt sich bei 17,4 Behandlungstagen mit einem Verbrauch von 1.200 mg Atezolizumab (TECENTRIQ®) ein Jahresverbrauch von 20.880 mg (\cong 17,4 Durchstechflaschen à 1.200 mg) für das 1. und nachfolgende Therapiejahre.

In Kombination mit Atezolizumab (TECENTRIQ®) werden 15 mg/kg Bevacizumab (MVASI®) alle 3 Wochen verabreicht [3]. Der Bedarf an Bevacizumab (MVASI®) beträgt demnach $15 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 1.165,5 \text{ mg}$ pro Gabe.

Bei einer Behandlung alle 3 Wochen ergibt sich bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr mit einem Verbrauch von 1.165,5 mg Bevacizumab (MVASI®) pro Behandlungstag ein Jahresverbrauch von 20.279,7 mg (\cong 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg) für das 1. und nachfolgende Therapiejahre.

Jahresverbrauch von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

1. Therapiejahr

Die empfohlene Dosis für Durvalumab (IMFINZI®) beträgt laut Fachinformation 1.500 mg alle 4 Wochen (\cong 3 Durchstechflaschen à 500 mg) [4].

Bei 13 Behandlungstagen mit einem Verbrauch von 1.500 mg Durvalumab (IMFINZI®) ergibt sich ein Jahresverbrauch von 19.500 mg (\cong 39 Durchstechflaschen à 500 mg).

In Kombination mit Durvalumab (IMFINZI[®]) wird am ersten Tag des ersten Zyklus einmalig 300 mg Tremelimumab (IMJUDO[®]) (≙ 1 Durchstechflasche à 300 mg) verabreicht.

Insgesamt resultiert im 1. Therapiejahr ein Verbrauch von 19.500 mg (≙ 39 Durchstechflaschen à 500 mg) Durvalumab (IMFINZI[®]) und 300 mg (≙ 1 Durchstechflasche à 300 mg) Tremelimumab (IMJUDO[®]).

Folgejahre

In den Folgejahren entfällt die Behandlung mit Tremelimumab (IMJUDO[®]), sodass der Verbrauch ab dem 2. Therapiejahr 19.500 mg (≙ 39 Durchstechflaschen à 500 mg) Durvalumab (IMFINZI[®]) beträgt.

Teilpopulation b)

Best-Supportive-Care

Der Behandlungsmodus und somit der Verbrauch von Best-Supportive-Care ist abhängig von den individuellen Bedürfnissen der Patient:innen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie] gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) [Erhaltungstherapie]	OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 40 mg PZN: 11024601 AVP: 520,90 €	490,92 € [1,77 € ^a ; 28,21 € ^b]
	OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.539,71 €	1.453,30 € [1,77 € ^a ; 84,64 € ^b]
	YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche, 50mg 1 St 50 mg PZN: 8869134 AVP: 3.489,23 €	3.291,48 € [1,77 € ^a ; 195,98 € ^b]
	YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche, 200mg 1 St 200 mg PZN: 8869140 AVP: 13.783,97 €	12.998,29 € [1,77 € ^a ; 783,91 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Teilpopulation a)		
Atezolizumab (TECENTRIQ®) in Kombination mit Bevacizumab (MVASI®)	TECENTRIQ 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 840 mg PZN: 14239957 AVP: 2.907,75 €	2.743,21 € [1,77 € ^a ; 162,77 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
	TECENTRIQ 1200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 1200 mg PZN: 11306050 AVP: 4.129,23 €	3.894,93 € [1,77 € ^a ; 232,53 € ^b]
	MVASI 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche, 400 mg 1 St 400 mg PZN: 16517047 AVP: 671,80 €	633,46 € [1,77 € ^a ; 36,75 € ^b]
Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab (IMJUDO®)	IMFINZI 50 mg/ml 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St 500 mg PZN: 13929401 AVP: 2.105,19 €	1.986,48 € [1,77 € ^a ; 116,94 € ^b]
	IMJUDO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300 mg 1 St 300 mg PZN: 18388453 AVP: 20.725,25 €	19.543,15 € [1,77 € ^a ; 1.180,33 € ^b]
Teilpopulation b)		
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich	
Stand Lauer-Taxe: 01.06.2025 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Summe der Herstellerrabatte nach § 130a SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück		

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

Der Lauer-Taxe zum 01.06.2025 wurden die Preisinformationen und die jeweiligen gesetzlichen Abschläge bzw. Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT, wie in Tabelle 3-12 dargestellt, entnommen.

Um die tatsächlichen Kosten zu ermitteln, wurden die gesetzlichen Abschläge bzw. Rabatte nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag) und § 130a SGB V (gesetzliche Herstellerrabatte) vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge bzw. Rabatte berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % Abschlag auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % Abschlag auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, nicht festbetragsregelte Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % Abschlag auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Generikarabatt in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel).

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden ausschließlich Packungen mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße einbezogen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind. Voraussetzung für die Einbeziehung ist zudem, dass das Präparat laut Fachinformation im AWG zugelassen ist. Packungen, die nicht in Vertrieb, nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert werden, wurden nicht berücksichtigt.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten der einzelnen Präparate erfolgte auf Basis der Kosten pro Packung, die für die GKV die wirtschaftlichste Wirkstärkenkombination darstellt. Alle nachstehenden Kostenkalkulationen wurden mit den in Tabelle 3-12 dargelegten Preisangaben durchgeführt.

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

Nachfolgend werden in Tabelle 3-13 die Arzneimittelkosten pro Patient/Patientin pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-11 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-12 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient/Patientin pro Jahr berechnen sich aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ergibt sich dabei aus dem Jahresverbrauch in Durchstechflaschen dividiert durch die Anzahl an Durchstechflaschen pro Packung.

Tabelle 3-13: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient/Patientin	Arzneimittelkosten pro Patient/Patientin pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie] gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) [Erhaltungstherapie]	1. Therapiejahr			
	<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [Initialtherapie]</i>			
	OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 40 mg PZN: 11024601 AVP: 520,90 €	490,92 €	310,8 mg (8 DSF à 40 mg)	3.927,36 €
	YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche, 50 mg 1 St 50 mg PZN: 08869134 AVP: 3.489,23 €	3.291,48 €	132,4 mg (4 DSF à 50 mg)	13.165,92 €
	YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche, 200 mg 1 St 200 mg PZN: 08869140 AVP: 13.783,97 €	12.998,29 €	800 mg (4 DSF à 200 mg)	51.993,16 €
	<i>Summe Initialtherapie:</i>			69.086,44 €
	<i>Nivolumab als Monotherapie [Erhaltungstherapie]</i>			
	OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.539,71 €	1.453,30 €	<u>Q2W:</u> 4.824 mg (40,2 DSF à 120 mg) <u>Q4W:</u> 4.800 mg (40 DSF à 120 mg)	58.422,66 € 58.132,00 €
	Summe 1. Therapiejahr:			127.218,44 € (Q4W) – 127.509,10 € (Q2W)
	2. Therapiejahr			
<i>Nivolumab als Monotherapie [Erhaltungstherapie]</i>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient/Patientin	Arzneimittelkosten pro Patient/Patientin pro Jahr in Euro
	OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.539,71 €	1.453,30 €	<u>Q2W:</u> 6.216 mg (51,8 DSF à 120 mg) <u>Q4W:</u> 6.240 mg (52 DSF à 120 mg)	75.280,94 € 75.571,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation a)				
Atezolizumab (TECENTRIQ®) in Kombination mit Bevacizumab (MVASI®)	1. Therapiejahr und Folgejahre			
	<i>Atezolizumab</i>			
	TECENTRIQ 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 840 mg PZN: 14239957 AVP: 2.907,75 €	2.743,21 €	<u>Q2W:</u> 21.924 mg (26,1 DSF à 840 mg)	71.597,78 €
	TECENTRIQ 1200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche 1 St 1200 mg PZN: 11306050 AVP: 4.129,23 €	3.894,93 €	<u>Q3W:</u> 20.880 mg (17,4 DSF à 1.200 mg)	67.771,78 €
	<i>Bevacizumab</i>			
	MVASI 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche, 400 mg 1 St 400 mg PZN: 16517047 AVP: 671,80 €	633,46 €	20.279,7 mg (52,2 DSF à 400 mg)	33.066,61 €
	Summe 1. Therapiejahr und Folgejahre			100.838,39 € (Q3W) – 104.664,39 € (Q2W)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient/Patientin	Arzneimittelkosten pro Patient/Patientin pro Jahr in Euro
Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab (IMJUDO®)	1. Therapiejahr			
	<i>Durvalumab</i>			
	IMFINZI 50 mg/ml 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St 500 mg PZN: 13929401 AVP: 2.105,19 €	1.986,48 €	19.500 mg (39 DSF à 500 mg)	77.472,72 €
	<i>Tremelimumab</i>			
	IMJUDO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300 mg 1 St 300 mg PZN: 18388453 AVP: 20.725,25 €	19.543,15 €	300 mg (1 DSF à 300 mg)	19.543,15 €
	Summe 1. Therapiejahr			97.015,87 €
	Folgejahre			
	<i>Durvalumab</i>			
IMFINZI 50 mg/ml 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St 500 mg PZN: 13929401 AVP: 2.105,19 €	1.986,48 €	19.500 mg (39 DSF à 500 mg)	77.472,72 €	
Teilpopulation b)				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
AVP: Apothekenverkaufspreis; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück; Q2W: Zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q3W: Dreiwöchiger Behandlungsmodus; Q4W: Vierwöchentlicher Behandlungsmodus				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient/Patientin pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie] gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) [Erhaltungstherapie]	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose oder mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient/Patientin pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation a)				
Atezolizumab (TECENTRIQ®) in Kombination mit Bevacizumab (MVASI®)	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab (IMJUDO®)	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Teilpopulation b)				
Best-Supportive-Care	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.
- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Im Rahmen der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC bei Erwachsenen fallen für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) sowie für die zVT keine bzw. keine regelhaft unterschiedlichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, die den Rahmen der üblichen Anwendungen einer onkologischen Behandlung überschreiten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine bzw. keine regelhaft unterschiedlichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Entfällt, da keine bzw. keine regelhaft unterschiedlichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient/Patientin pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie] gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) [Erhaltungstherapie]	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose oder mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation a)			
Atezolizumab (TECENTRIQ®) in Kombination mit Bevacizumab (MVASI®)	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab (IMJUDO®)	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Teilpopulation b)			
Best-Supportive-Care	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom			

Sonstige 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 einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern kalkuliert. Hierzu wird die Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen der sogenannten Hilfstaxe herangezogen [8]. Für die Bestimmung der aktuellen

Vergütung wurden aktuelle G-BA-Beschlüsse berücksichtigt, wonach für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein pauschaler Zuschlag in Höhe von 100,00 € anfällt [9, 10].

Tabelle 3-17: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Die Zubereitung einer parenteralen Lösung ist gemäß den Fachinformationen von Nivolumab (OPDIVO®), Ipilimumab (YERVOY®), Atezolizumab (TECENTRIQ®), Bevacizumab (MVASI®), Durvalumab (IMFINZI®) und Tremelimumab (IMJUDO®) erforderlich [3-5, 11]. Der pauschale Zuschlag von 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit wird daher für diese Therapien berücksichtigt. Die resultierenden Gesamtkosten für sonstige GKV-Leistungen für die jeweilige Therapie pro Patient/Patientin und pro Jahr sind in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient/Patientin)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient/Patientin pro Jahr	Kosten pro Patient/Patientin pro Jahr in Euro	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie] gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) [Erhaltungstherapie]	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1. Therapiejahr				
		<i>Nivolumab [Initialtherapie]</i>				
		100,00 €	1	4	400,00 €	
		<i>Ipilimumab [Initialtherapie]</i>				
		100,00 €	1	4	400,00 €	
		<i>Nivolumab als Monotherapie [Erhaltungstherapie]</i>				
		100,00 €	1	Q2W: 20,1 oder Q4W: 10	Q2W: 2.010,00 € oder Q4W: 1.000,00 €	
		2. Therapiejahr				
<i>Nivolumab als Monotherapie [Erhaltungstherapie]</i>						
100,00 €	1	Q2W: 25,9 oder Q4W: 13	Q2W: 2.590,00 € oder Q4W: 1.300,00 €			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient/ Patientin pro Jahr	Kosten pro Patient/ Patientin pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation a)					
Atezolizumab (TECENTRIQ®) in Kombination mit Bevacizumab (MVASI®)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1. Therapiejahr und Folgejahre			
		<i>Atezolizumab</i>			
		100,00 €	1	Q3W: 26,1 oder Q2W: 17,4	Q3W: 2.610,00 € oder Q2W: 1.740,00 €
		<i>Bevacizumab</i>			
		100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab (IMJUDO®)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1. Therapiejahr			
		<i>Durvalumab</i>			
		100,00 €	1	13	1.300,00 €
		<i>Tremelimumab</i>			
		100,00 €	1	1	100,00 €
		Folgejahre			
		<i>Durvalumab Monotherapie</i>			
		100,00 €	1	13	1.300,00 €
Teilpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Q2W: Zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q3W: Dreiwöchiger Behandlungsmodus; Q4W: Vierwöchentlicher Behandlungsmodus					

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient/Patientin)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient/ Patientin pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient/ Patientin pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient/ Patientin in Euro	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) [Initialtherapie] gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) [Erhaltungstherapie]	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose oder mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	1. Therapiejahr				
		<i>Nivolumab [Initialtherapie]</i>				
		3.927,36 €	entfällt	400,00 €	4.327,36 €	
		<i>Ipilimumab [Initialtherapie]</i>				
		65.159,08 €	entfällt	400,00 €	65.559,08 €	
					<i>Summe Initialtherapie</i>	69.905,32 €
		<i>Nivolumab als Monotherapie [Erhaltungstherapie]</i>				
		<i>Q2W</i>				
		58.422,66 €	entfällt	2.010,00 €	60.432,66 €	
		<i>Q4W</i>				
		58.132,00 €	entfällt	1.000,00 €	59.132,00 €	
					Summe 1. Therapiejahr:	129.018,44 € (Q4W) – 130.319,10 € (Q2W)
		2. Therapiejahr				
		<i>Nivolumab als Monotherapie [Erhaltungstherapie]</i>				
		<i>Q2W</i>				
		75.280,94 €	entfällt	2.590,00 €	77.870,94 €	
<i>Q4W</i>						
75.571,60 €	entfällt	1.300,00 €	76.871,60 €			
			Summe 2. Therapiejahr	76.871,60 € (Q4W) – 77.870,94 € (Q2W)		
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
<i>Teilpopulation a)</i>						
Atezolizumab (TECENTRIQ®) in Kombination mit Bevacizumab	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder	1. Therapiejahr und Folgejahre				
		<i>Atezolizumab</i>				
		<i>Q2W</i>				
		71.597,78	entfällt	2.610,00 €	74.207,78 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient/ Patientin pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient/ Patientin pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient/ Patientin in Euro
(MVASI®)	fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	<i>Q3W</i>			
		67.771,78 €	entfällt	1.740,00 €	69.511,78 €
		<i>Bevacizumab</i>			
		33.066,61 €	entfällt	1.740,00 €	34.806,61 €
		Summe 1. Therapiejahr und Folgejahre		104.318,39 € (Q3W) – 109.014,39 € (Q2W)	
Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab (IMJUDO®)	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	1. Therapiejahr			
		<i>Durvalumab</i>			
		77.472,72 €	entfällt	1.300,00 €	78.772,72 €
		<i>Tremelimumab</i>			
		19.543,15 €	entfällt	100,00 €	19.643,15 €
		Summe 1. Therapiejahr		98.415,87 €	
		Folgejahre			
		<i>Durvalumab</i>			
		77.472,72 €	entfällt	1.300,00 €	78.772,72 €
Teilpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; Q2W: Zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q3W: Dreiwöchiger Behandlungsmodus; Q4W: Vierwöchentlicher Behandlungsmodus					

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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist ein durch die EMA zugelassenes Arzneimittel zur Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC, einem AWG mit hohem therapeutischem Bedarf. Aufgrund der guten Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, die sich im Rahmen der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie CA209-9DW gezeigt hat, ist davon auszugehen, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab künftig einen relevanten Stellenwert in der Therapie von Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC haben wird.

Bereits zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC zugelassen sind die immunmodulierenden Kombinationstherapien Atezolizumab mit Bevacizumab und Durvalumab mit Tremelimumab sowie die Monotherapien Durvalumab, Lenvatinib und Sorafenib. Dabei werden die immunmodulierenden Kombinationstherapien in der deutschen S3-Leitlinie vorrangig empfohlen. Dementsprechend spielen diese in der aktuellen Versorgungssituation die Hauptrolle. Die zugelassenen Monotherapien werden bei Patient:innen eingesetzt, die für eine Kombinationstherapie nicht geeignet sind [12].

Insgesamt lassen sich aufgrund fehlender Daten die zukünftigen Versorgungsanteile von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, der zwei bisher zugelassenen Kombinationstherapien sowie der Monotherapien nicht abschließend bewerten.

Kontraindikationen

In den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab sind als Kontraindikationen lediglich Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile angegeben [1, 2]. Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patient:innen aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab erhalten können.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es wird erwartet, dass im vorliegenden AWG die überwiegende Mehrheit der Patient:innen die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im ambulanten Bereich (gastroonkologisch tätige Praxen oder Klinikambulanzen) erhalten wird. Es wird davon ausgegangen, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in diesem AWG im Krankenhaus fast vollständig im Rahmen der ambulanten Behandlung verabreicht wird. Der Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im stationären Versorgungsbereich ist dennoch möglich.

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

Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Patient:innen im vorliegenden AWG wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten beschreiben lassen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 relevanten Informationen zur Dosierung und Therapieschema wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels, des Kombinationspartners und der zVT entnommen, um die Behandlungsdauer und den Verbrauch zu bestimmen.

Die Angabe zum durchschnittlichen Körpergewicht wurde der amtlichen Repräsentationsstatistik Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung entnommen, um die Berechnung von körpergewichtsabhängigen Dosierungen durchzuführen.

Kosten und relevante Preisinformationen des zu bewertenden Arzneimittels, des Kombinationspartners und der zVT wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.06.2025). Unter

Berücksichtigung der Vorgaben aus § 130 SGB V und § 130a SGB V wurden die Jahrestherapiekosten nach Abzug gesetzlicher Rabatte dargestellt.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie sonstige GKV-Leistungen wurden mit Hilfe eines Abgleichs der Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels, des Kombinationspartners und der zVT ermittelt. Die Preisinformationen als Grundlage für die Berechnung der Kosten relevanter sonstiger GKV-Leistungen stammen aus Dokumenten des G-BA zur frühen Nutzenbewertung.

Zusätzlich wurden Dokumente des G-BA zur frühen Nutzenbewertung für weitere Informationen herangezogen.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 23.05.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) (2011): YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 07.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Roche Registration GmbH (2017): Tecentriq® 840 mg/1200 mg (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung); Fachinformation. Stand: März 2025 [Zugriff: 09.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. AstraZeneca AB (2018): IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2025 [Zugriff: 09.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. AstraZeneca AB (2023): IMJUDO® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 09.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 26.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5912/2023-03-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf.
7. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen. [Zugriff: 08.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

- Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html.
8. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2024): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [Zugriff: 08.10.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und Anlage Xiia - Kombination von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab); Verfahrensnummer D-922. [Zugriff: 06.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6203/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-922_BAnz.pdf.
 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, HER2(ERBB2)-Mutation, vorbehandelt) [Zugriff: 07.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6614/2024-05-16_AM-RL-XII_Trastuzumab-deruxtecan_D-990_BAnz.pdf.
 11. Bristol Myers Squibb (BMS) (2020): OPDIVO®, Patientenkarte, Version 12.0, Stand Mai 2020. [Zugriff: 18.03.2025]. URL: https://rmp.b-ms.de/OPDIVO_Patientenkarte.
 12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) DK, AWMF), (2024): S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. [Zugriff: 07.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_5.0.pdf.

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.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation werden im Folgenden aufgeführt [1].

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

[...]

Dosierung

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

Hepatozelluläres Karzinom

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Nivolumab in Kombination mit 3 mg/kg Ipilimumab, die alle 3 Wochen für bis zu 4 Dosen intravenös verabreicht wird. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher die Nivolumab-Monotherapie entweder mit 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2) intravenös verabreicht wird, wie in Tabelle 5 dargestellt. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate fortzusetzen. In der Monotherapiephase soll die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden: 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen gegeben werden.

Tabelle 5: Empfohlene Dosierungen und Infusionszeiten zur intravenösen Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für HCC

	Kombinationsphase, alle 3 Wochen für 4 Dosierungszyklen	Monotherapiephase
Nivolumab	1 mg/kg über 30 Minuten	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 30 Minuten
Ipilimumab	3 mg/kg über 30 Minuten	-

Dauer der Behandlung

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

[...]

Untypisches Ansprechen (d. h. 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 7 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 Kombinationsarzneimittel bezüglich Dosierung.

Tabelle 7 Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3 - OPDIVO-Monotherapie	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO + Ipilimumab ^a	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis ohne HCC	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 Hepatitis mit HCC	Falls der AST-/ALT-Ausgangswert im Normalbereich liegt und auf > 3- und ≤ 10-mal Obergrenze des Normbereichs (<i>upper limit of normal</i> , ULN) ansteigt oder der AST-/ALT-Ausgangswert > 1- und ≤ 3-mal ULN beträgt und auf > 5- und ≤ 10-mal ULN ansteigt oder der AST-/ALT-Ausgangswert > 3- und ≤ 5-mal ULN beträgt und auf > 8- und ≤ 10-mal ULN ansteigt.	Dosis(en) aufschieben, bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung der AST/ALT auf > 10-mal ULN oder Erhöhung des Gesamtbilirubins auf > 3-mal ULN	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 soll begleitend zur Hormonsubstitutionstherapie ^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	Ausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Ausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Myokarditis	Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
	Grad 2 Myokarditis	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist ^e
	Grad 3 oder 4 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

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

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

b: Empfehlungen zur Anwendung von Hormonsubstitutionstherapie siehe Abschnitt 4.4.

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

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

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

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

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

[...]

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPDIVO bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen, außer bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom. Zurzeit vorliegende Daten zu OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab werden in Abschnitt 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

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 oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu. OPDIVO muss bei Patienten mit 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, 4 und 5) verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In Line Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 μ m verabreicht werden.

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

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

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

Für Anweisungen zur Zubereitung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

[...]

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale und pulmonale Nebenwirkungen, einschließlich Lungenembolie, berichtet. Patienten sollen 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 sollen 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 soll zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung soll 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, soll 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, sollen zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab soll nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollen 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 sollen 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 sollen 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 soll 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, soll 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 sollen auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Abdominalschmerz 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 immunvermittelten Kolitis bestätigt, soll 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 soll eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 soll 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 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 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltender Diarrhö oder Kolitis soll 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, soll 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 schwere Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen 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 soll 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 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte soll 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, soll 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 Nierenfunktionsstörung 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 soll 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 soll 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, soll 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 sollen 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 Ermüdung/Fatigue, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Abdominalschmerz, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollen Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

Bei symptomatischer Hypothyreose soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose soll 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 soll 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 soll weiterhin überwacht

werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 soll 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 sollen weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse soll 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 sollen weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird.

Bei symptomatischem Diabetes soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel soll 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 Ausschläge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab soll bei Ausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Ausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwerer Ausschlag soll 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, soll 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 Arzneimitteln gegen Krebs eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion erlitten hat, die Anwendung von Nivolumab erwogen wird.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende immunvermittelte 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, Rhabdomyolyse und Myelitis. 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 soll eine adäquate Abklärung durchgeführt werden, um die Ursache zu bestätigen oder andere Gründe auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung soll 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, soll er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität soll 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 sollen auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, soll 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, soll 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

soll 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, soll 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 Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion erhalten.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Hepatozelluläres Karzinom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , vorheriger Lebertransplantation, Child-Pugh-C-Lebererkrankung, einer Vorgeschichte gleichzeitig aufgetretener Hirnmetastasen, einer Vorgeschichte von hepatischer Enzephalopathie (innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung), klinisch signifikantem Aszites, einer HIV-Infektion oder aktiver Koinfektion mit Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) oder HBV und Hepatitis-D-Virus (HDV), aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische Immunsuppression erfordern, wurden von der klinischen Studie im HCC ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1). Die Daten zu HCC-Patienten mit Child-Pugh B sind begrenzt. Ohne weitere Daten muss Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, gefolgt von Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Beim HCC wurde eine höhere Anzahl an Todesfällen innerhalb der ersten 6 Monate bei Patienten beobachtet, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden, verglichen mit den mit Lenvatinib oder Sorafenib behandelten Patienten. Mit prognostisch ungünstigen Faktoren kann ein höheres Sterberisiko assoziiert sein. Ärzte sollten dieses Risiko bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren vor Beginn der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berücksichtigen.

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (oder 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 von 2 g. Wenn Natriumchlorid als Lösungsmittel verwendet wird, könnte die Natriumaufnahme variieren.

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 soll 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 Ermüdung/Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollen 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 (E 421)

Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)

Polysorbat 80 (E 433)

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 soll 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):

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

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

[...]

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Die verordnete Dosis für den Patienten wird in mg/kg Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis (siehe oben).

[...]

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 soll 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 soll 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 µm 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.

Nicht zutreffend.

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 [1].

In Anhang IIB Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch der Fachinformation wird darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss [1].

Gemäß Anhang IIC der Fachinformation sind regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports [PSUR]) als sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Nivolumab erforderlich [1]. Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels sind in Anhang IID der Fachinformation genannt [1]:

Risk-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (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.	Bis 28. Februar 2026
2. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-authorisation efficacy study = 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. Juni 2025
3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als neoadjuvante Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten der finalen OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209816 vorlegen.	Bis 30. Juni 2025
4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-authorisation efficacy study = 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

Beschreibung	Fällig am
5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [(Post-authorisation efficacy study = PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten aus der ersten Interims-OS-Analyse der Phase-III-Studie CA20976K vorlegen.	Bis 31. März 2029
6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Langzeitwirksamkeit von OPDIVO in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung gefolgt von OPDIVO als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie CA20977T, einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie, vorlegen.	Bis 30. Juni 2027

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

Nicht zutreffend.

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die vorliegende Indikationserweiterung akzeptierte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der EMA die Version 40.2 des RMP.

Folgende Sicherheitsbedenken werden im EPAR aufgeführt [2]:

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

Wichtige potenzielle Risiken: Hierzu zählen embryofötale Toxizität, Immunogenität sowie Graft-versus-host disease (GvHD) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT).

Fehlende Informationen: Hierzu zählen Patient:innen mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion, Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen und Patient:innen, die vor

Beginn der Behandlung mit Nivolumab systemische Immunsuppressiva erhalten haben, sowie die Langzeitsicherheit bei Jugendlichen ab 12 Jahren.

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studie CA184-557 vor. Die Studie CA184-557 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Langzeit-Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen, die entweder mit Ipilimumab, Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Rahmen des Dutch Melanoma Treatment Registry behandelt werden. Der finale Studienbericht dieser freiwilligen Sicherheitsstudie nach Zulassung soll im 4. Quartal 2033 eingereicht werden.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten der Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
GvHD nach allogener HSZT	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Fehlende Informationen		
Patienten mit schwerer Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion	Fachinformation Abschnitte 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
Langzeitsicherheit bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Quelle: RMP [3]		

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten der Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
RMP: Risk-Management-Plan; GvHD: Graft-versus-host disease; HSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation		

Umsetzungen der Maßnahmen durch BMS

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

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

Diese Patientenkarte enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der Gesundheitsrisiken (immunvermittelter Nebenwirkungen), bei denen der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin sofort zu kontaktieren ist [4]:

- Brustkorb (Herz und Lunge): Atembeschwerden, Husten, Keuchen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen (verstärkte Wahrnehmung des 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 oder der behandelnden Ärztin sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können [4].

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

Nicht zutreffend.

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 gegebenenfalls 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.

Nicht zutreffend.

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.

Für den Abschnitt 3.4 wurden die Fachinformation, der EPAR, der RMP und die Patientenkarte von Nivolumab (OPDIVO®) herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 23.05.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2025): Assessment report - Ipilimumab, Nivolumab [Zugriff: 18.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-ws-2717-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
3. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): NIVOLUMAB RISK MANAGEMENT PLAN Version Number: 41.1. [Zugriff: 18.03.2025]. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/opdivo-epar-risk-management-plan_en.pdf.

4. Bristol Myers Squibb (BMS) (2020): OPDIVO®, Patientenkarte, Version 12.0, Stand Mai 2020. [Zugriff: 18.03.2025]. URL: https://rmp.b-ms.de/OPDIVO_Patientenkarte.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-21 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Behandlungseinleitung und -überwachung/ Infusionstherapie	„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) „OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (S. 5, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Februar 2025 [1] und Mai 2025 [2].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, 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 3-21 bei.

Alle erforderlichen ärztlichen Leistungen sind vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet [3].

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

2. Quartal 2025 vom 01.04.2025

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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Entfällt, da alle erforderlichen ärztlichen Leistungen vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind [3].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) (2011): YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 07.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 23.05.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2025): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2025. [Zugriff: 01.04.2025]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2025.pdf.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer:innen in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienresultatendatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer:innen über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer:innen an deutschen Prüfstellungen
Nicht zutreffend: Nivolumab und Ipilimumab wurden vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht. Dementsprechend ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer:innen an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellungen im Geltungsgebiet des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer:innen nicht anzugeben.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) LPFV: Last Patient First Visit; LPI: Last Patient In; SAS: Statistical Analysis System; SGB: Sozialgesetzbuch								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.