

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Nivolumab BMS)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 B

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen

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

Stand: 12.08.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis eigener Tabellen	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
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.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
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.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	82
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	70
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	71

Tabellenverzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Häufigkeit initialer Symptome bei Lungenkarzinom	17
Tabelle 3-B: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms	19
Tabelle 3-C: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms	20
Tabelle 3-D: ECOG Performance Status zur Beurteilung des Allgemeinzustands	21
Tabelle 3-E: WHO/IARC-Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren	22
Tabelle 3-F: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2007 bis 2014	28
Tabelle 3-G: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2015 bis 2020	32
Tabelle 3-H: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom	36
Tabelle 3-I: Anteil der Patienten im Stadium IIIB/IV an Patienten mit NSCLC	36
Tabelle 3-J: Anteil der Patienten mit plattenepithelialer Histologie an Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV	38
Tabelle 3-K: Anteile der Patienten für die Berechnung der Zielpopulation (ausgehend von Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie)	39
Tabelle 3-L: Anteile der Patienten für die Berechnung der Zielpopulation (ausgehend von Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie)	40
Tabelle 3-M: Ableitung der Zielpopulation	42
Tabelle 3-N: Relevante empfohlene Maßnahmen im Rahmen der Best-Supportive-Care basierend auf der aktuellen S3-Leitlinie	56
Tabelle 3-O: Kosten der empfohlenen BSC-Maßnahmen	58
Tabelle 3-P: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen	66
Tabelle 3-Q: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab	74
Tabelle 3-R: DRG bei Neubildungen der Atmungsorgane	75
Tabelle 3-S: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan	97

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relatives Überleben für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach UICC.....	16
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom	18
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2009-2010	29
Abbildung 4: Absolute 5-Jahres-Überlebensrate, 2009-2010	30
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
AVR	Arzneiverordnungs-Report
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol-Myers Squibb
BSC	Best-Supportive-Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP	Cytochrome P450
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EURD-Liste	List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)
e.V.	Eingetragener Verein
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IgG4	Immunglobulin G4
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KKR	Klinische Krebsregister
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister e.V.
LENS	Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC
lt.	Laut
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAES	Post Authorisation Efficacy Study
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PK	Pharmakokinetik
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PS	Performance Status

Abkürzung	Bedeutung
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TNM	T = Tumor, N = Nodes (Lymphknoten), M = Metastasen - Klassifikation
TRM	Tumorregister München
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	Union for International Cancer Control
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie ist:

- Docetaxel

Als weitere Teilpopulation hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) jene Patienten definiert, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Für diese Gruppe ist die ZVT:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (1).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Auf Grundlage der Beratungsanträge 2014-B-095 und 2015-B-063 fanden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA statt (13.11.2014 und 10.07.2015) (1, 2).

Der G-BA definierte Docetaxel als ZVT für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie.

Der G-BA führte zum Anwendungsgebiet aus, dass sich Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC haben, im Stadium IIIB/IV (Stadieneinteilung nach IASLC/UICC (International Association for the Study of Lung Cancer/Union for International Cancer Control) ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie befinden. Diese Patienten haben als Vorbehandlung eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten. Die weitere Behandlung ist abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Der G-BA geht davon aus, dass aktivierende EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen beim NSCLC mit

platteneithelialer Histologie selten auftreten. Aus diesem Grund werden zielgerichtete Therapieoptionen nicht als ZVT berücksichtigt (1).

Für Patienten einer vom G-BA definierten Teilpopulation, für die eine Chemotherapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist (nachfolgend Docetaxel-ungeeignete Patienten genannt), definierte der G-BA BSC als ZVT. Dazu führt der G-BA aus, dass dies insbesondere auf Patienten zutrifft, „für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).“ (1). Der G-BA erläutert zu BSC, dass darunter „(...) ärztliche Behandlungen zu verstehen sind, die auf Symptomlinderung und Erhalt der Lebensqualität abzielen. Dabei steht das Therapieziel der Überlebenszeitverlängerung nicht (mehr) primär im Vordergrund. So sind z.B. tumorspezifische Therapien in der Regel nicht Bestandteil einer Best-Supportive-Care. Eine Best-Supportive-Care wird in Abhängigkeit von patientenindividuellen Gegebenheiten durchgeführt und lässt sich in der Regel nicht durch die Nennung einzelner, definitiver Behandlungsoptionen abschließend definieren. Sie kann sowohl pharmakologische als auch nicht-medikamentöse Behandlungen umfassen. Grundsätzlich sollen die in Betracht kommenden Maßnahmen mit dem Stand der medizinischen Erkenntnisse in Übereinstimmung stehen und im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.“ Der G-BA fordert Bristol-Myers Squibb (BMS) auf, die Optionen für die BSC im Dossier detailliert darzulegen (1).

BMS folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT, merkt allerdings an, dass die Aufteilung in Docetaxel-geeignete und Docetaxel-ungeeignete Patienten aus den Einschränkungen für die momentan zur Verfügung stehende Therapieoption Docetaxel resultiert und damit nicht zwingend auf die Therapie mit Nivolumab übertragbar ist (Details siehe Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2). BMS geht davon aus, dass Nivolumab aufgrund der Effektivität und der Verträglichkeit auch bei einem Teil der Patienten eingesetzt werden kann, die für Docetaxel nicht mehr geeignet sind.

Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, wird der medizinische, patientenrelevante Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT Docetaxel nachgewiesen.

Für Patienten, bei denen eine Therapie mit Docetaxel nicht mehr angezeigt ist, aber Nivolumab noch in Frage kommt, wird der medizinische, patientenrelevante Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT BSC nachgewiesen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl

der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Da zwei Beratungsgespräche (Beratungsanforderungen 2014-B-095 und 2015-B-063) stattgefunden haben und im vorliegenden Dossier keine Abweichung von der vom G-BA bestimmten ZVT erfolgt, war zusätzlich zur Niederschrift des Beratungsgesprächs bzw. zur schriftlichen Mitteilung des G-BA keine gesonderte Recherche weiterer Informationen erforderlich. Für die Beratungsanfrage wurden zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet eine systematische Leitlinienrecherche sowie eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichten durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-063 Nivolumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Schreiben vom 16.07.2015. 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-094 Nivolumab zur Behandlung des malignes Melanoms, Beratungsanforderung 2014-B-095 Nivolumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Schreiben vom 02.02.2015. 2015.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Nivolumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie. Die Zielpopulation entspricht somit Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie in den Stadien IIIB und IV. Ausgehend vom Lungenkarzinom haben ca. 80 % der Patienten ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom und davon ca. 35 % ein Plattenepithelkarzinom.

Als Quelle für die Ursachen und die Behandlung der Erkrankung wird hauptsächlich die derzeit in Überarbeitung befindliche S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (1) herangezogen. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie zu Sterberaten stützen sich v.a. auf die Publikationen des Robert Koch-Instituts (RKI) und beziehen sich überwiegend auf das Lungenkarzinom im Allgemeinen.

Beschreibung der Erkrankung

Ungünstige Prognose des Lungenkarzinoms

35.040 Männer und 17.030 Frauen erkrankten in Deutschland im Jahr 2010 an einem Lungenkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter lag für Männer bei 70 Jahren, für Frauen bei 68 Jahren. Das Lungenkarzinom gehört zu den Krebserkrankungen mit sehr ungünstiger Prognose. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen erreicht nur 19 % und ist bei Männern mit 14 % noch geringer. Im Jahr 2010 starben in Deutschland 29.381 Männer und 13.627 Frauen aufgrund eines Lungenkarzinoms. Erkrankungs- und Sterberaten entwickeln sich bei Männern und Frauen gegenläufig, was vorwiegend auf ein verändertes Rauchverhalten zurückzuführen ist. Seit Ende der 1990er Jahre stiegen sie bei den Frauen jeweils um gut 30 %, die Raten der Männer gingen im gleichen Zeitraum um etwa 20 % zurück (2).

Die schlechte Prognose des Lungenkarzinoms resultiert auch daraus, dass die Diagnose oft erst dann gestellt wird, wenn die Erkrankung bereits ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium erreicht hat. Grund hierfür ist, dass typische Symptome wie Husten unspezifisch sind und häufig erst spät im Krankheitsverlauf auftreten. So wurden rund 75 % aller NSCLC erst

in den Stadien III oder IV diagnostiziert (3). Auch die vom Tumorregister München (TRM) publizierten Daten weisen darauf hin, dass in den meisten Fällen die Diagnose in einem späten Krankheitsstadium erfolgt: Die aktuell veröffentlichten stadienspezifischen Überlebensraten bei NSCLC wurden für insgesamt 7.286 Patienten aus den Jahren 1998 bis 2012 erstellt. Bei diesen wurde in 4.053 (55,6 %) Fällen der Tumor dem Stadium IV nach UICC zugeordnet (4). Noch ist unklar, inwieweit eine Früherkennung des Lungenkarzinoms möglich ist. Daten des National Lung Screening Trials des National Cancer Institute (NCI) zeigten erstmals einen möglichen Stellenwert eines Lungenkrebscreenings in einer Hochrisikopopulation (5). Derzeit wird ein Screening in Deutschland jedoch nicht empfohlen (1).

Patienten, die in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des NSCLC diagnostiziert werden, haben eine deutlich schlechtere Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag im Stadium IV nur bei 2,9 %, im Stadium I dagegen bei 66,9 % (Abbildung 1, (4)). Die relative Überlebensrate wird aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben berechnet.

Ursachen

Verschiedene Risikofaktoren tragen zur Entstehung von Lungenkrebs bei. Eine besondere Rolle spielt die Inhalation von kanzerogenen Stoffen. Der bedeutendste Risikofaktor ist das Rauchen. Europaweit sind 85 % der Todesfälle durch Lungenkrebs auf das Rauchen zurückzuführen, bei den Männern sind das 91 %, bei den Frauen 65 % (zitiert nach (1)). Eine europäische Fall-Kontrollstudie zeigt, dass Raucher im Vergleich zu Nie-Rauchern ein deutliches erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms haben. Bei Männern ist das Risiko 23,9-fach erhöht, bei Frauen 8,7-fach (6). An zweiter Stelle folgt die berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen, insbesondere Asbest, die vermutlich für 9 bis 15 % der Lungenkrebsfälle verantwortlich ist (1). Die Bedeutung der beruflichen Exposition für die Entstehung des Lungenkarzinoms wird vermutlich in der Zukunft zurückgehen, da es sich hierbei um die Folgen „arbeitshygienischer Altlasten“ handelt (7). Weitere Ausführungen zu den Risikofaktoren für die Lungenkrebsentstehung sind u.a. Radonstrahlung in Wohnungen oder das Passivrauchen (1).

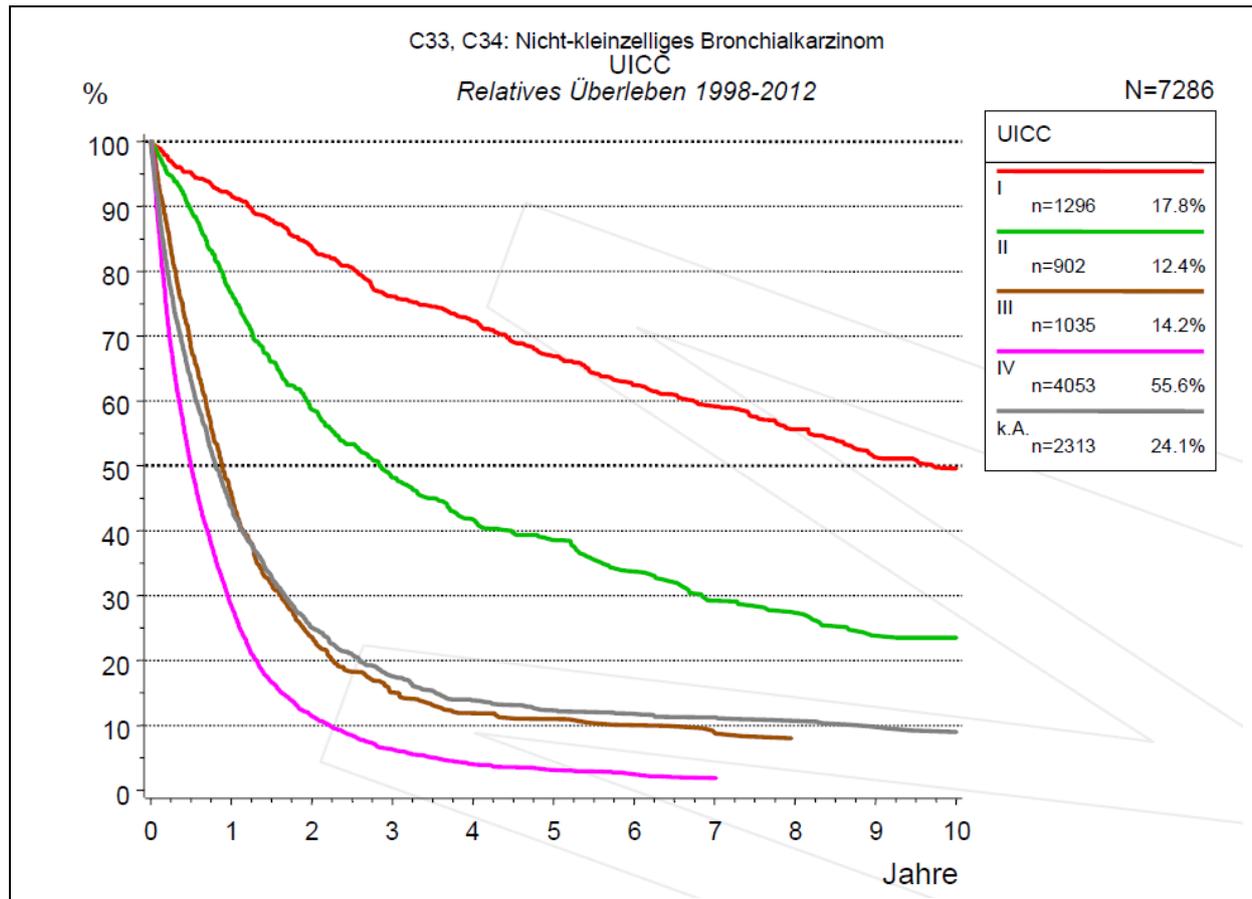


Abbildung 1: Relatives Überleben für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach UICC

Quelle: (4)

Anmerkungen: 8.494 von 9.599 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2012 besitzen Angaben zu diesem Merkmal, für 7.286 Personen wurde eine Klassifikation erstellt. Die graue Linie repräsentiert 2.313 Patienten ohne auswertbare Angaben zum Merkmal nach UICC (24.1 % von 9.599 Patienten, die übrigen Prozentangaben beziehen sich auf N = 7.286).

Klinische Symptomatik

Das häufigste Symptom des Lungenkarzinoms ist Husten. Es folgen weitere respiratorische Symptome: Atemnot, Brustschmerzen und blutiger Auswurf. Die genannten Symptome gehen vom Primärtumor aus, sind jedoch nicht spezifisch für das Lungenkarzinom (1).

Bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms finden sich bei ca. 90 % der Patienten Symptome. In einem Drittel der Fälle gehen die Symptome auf den Primärtumor zurück, bei einem Drittel handelt es sich um systemische Symptome und in einem weiteren Drittel sind die Symptome auf eine Metastasierung zurückzuführen (1).

Durch die Tumorausbreitung kann es zu Symptomen kommen, die einen Hinweis auf die Lokalisation der Ausbreitung geben, wie bspw. Heiserkeit durch Schädigung des Nervus recurrens oder Brustwand Schmerzen bei Einwachsen des Tumors in die Brustwand. Bei

Knochenmetastasen sind teilweise schwere Knochenschmerzen regelmäßig zu beobachten. Im Falle von Hirnmetastasen kann es zu neurologischen Symptomen kommen. Dazu kommen in der Regel unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, Anämie oder Fatigue. Auch paraneoplastische Syndrome können beim Lungenkarzinom auftreten (1).

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

Tabelle 3-A: Häufigkeit initialer Symptome bei Lungenkarzinom

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

Quelle: (8)

Aufgrund des höheren Lebensalters von Patienten mit Lungenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der häufigen Raucheranamnese haben viele Patienten insbesondere pulmonale und kardiovaskuläre Komorbiditäten (9). Mit dem Vorliegen von Komorbiditäten steigt die lungenkrebspezifische Sterblichkeit (10) und systemische und tumorspezifische Therapiemöglichkeiten werden eingeschränkt.

Diagnose

Die Basisdiagnostik umfasst i.d.R. die Anamnese, die klinische Untersuchung, Laboruntersuchung und das Röntgen-Thorax. Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird eine Schnittbilddiagnostik des Thorax und des Oberbauchs durchgeführt. Die Sicherung der Diagnose erfolgt dann i.d.R. mikroskopisch-morphologisch mit bioptischen Methoden. Dabei ist die Bronchoskopie mit Probeentnahme die wichtigste Methode der Diagnosesicherung. Bei nachgewiesenem Primärtumor sind für die Stadieneinteilung weitere bildgebende Untersuchungen (z.B. CT, MRT und FDG-PET) erforderlich (1).

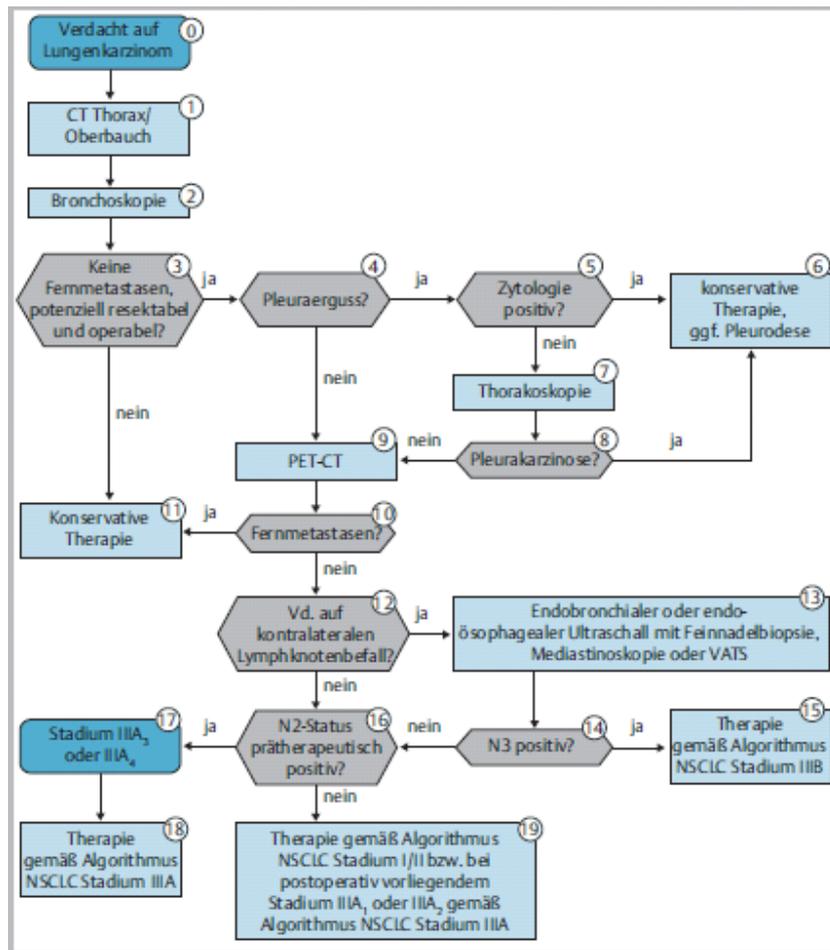


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

Quelle: (1)

Anmerkung: Im Stadium IB–IIIB und bei kurativer Behandlungsintention soll auch bei negativem klinischem Untersuchungsbefund eine Untersuchung auf Hirnmetastasen mittels MRT erfolgen. * IIIA₁₋₄ entsprechend Robinson-Klassifikation.

Stadien der Erkrankung

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

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

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

Die aktuelle TNM-Klassifikation der UICC ist in ihrer 7. Auflage seit 2010 gültig.

Tabelle 3-B: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms

T-Klassifikation des Primärtumors	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülung, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor bis 3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
T1a	Tumor bis 2 cm
T1b	Tumor größer 2 cm bis 3 cm
T2	Tumor > 3 cm ≤ 7 cm groß oder Tumor mit wenigstens einem der folgenden Merkmale: – Infiltration des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina – viszerale Pleura infiltriert – assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T2a	Tumor >3 cm bis 5 cm
T2b	Tumor >5 cm bis 7 cm
T3	Tumor größer als 7 cm oder Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: parietale Pleura, Brustwand (eingeschlossen Sulcus superior-Tumoren), Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinale Pleura, parietales Perikard; <i>oder</i> Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Pneumonie der ganzen Lunge <i>oder</i> getrennte Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennter Tumorknoten in einem anderen Lungenlappen ipsilateral
N-Klassifikation der Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastase(n) in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M-Klassifikation von Metastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1a	vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleurametastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss
M1b	andere Fernmetastasen

Quelle: UICC 7. Auflage in deutscher Übersetzung nach (11), S.129-135

Tabelle 3-C: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms

Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a, b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b, T2a	N1	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a, b, T2a, b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T4	N2	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Quelle: UICC 7. Auflage in deutscher Übersetzung nach (11), S.129-135

Ein wichtiger Faktor für die Auswahl der Therapie bei NSCLC ist - insbesondere im Stadium IIIB/IV – der Allgemeinzustand des Patienten (1). Ein übliches Instrument zur Einschätzung des Allgemeinzustands ist der ECOG Performance Status (ECOG-PS) der Eastern Cooperative Oncology Group ((12), s. Tabelle 3-D).

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

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

Quelle: (12)

Histologische und molekulare Klassifikation des Lungenkarzinoms

Für die Behandlung des Lungenkarzinoms ist die Unterscheidung in nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) und kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) sehr wichtig, da sich der jeweilige therapeutische Ansatz grundlegend unterscheidet (1).

Die histologische Tumor-Typisierung wird entsprechend der Kriterien der WHO/IARC (World Health Organization/International Agency für Research on Cancer)-Klassifikation vorgenommen (13). Eine Übersicht der verschiedenen Lungenkarzinom-Typen gibt Tabelle 3-E.

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

Phänotyp	Typ	
SCLC	Kleinzelliges Karzinom	
NSCLC	Plattenepithelkarzinom	
	Nicht-Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
		Großzelliges Karzinom
		Adenosquamöses Karzinom
		Sarkomatoides Karzinom
		Karzinoidtumor
Speicheldrüsentumoren		
IARC = International Agency für Research on Cancer ; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC = Kleinzelliges Lungenkarzinom; WHO = World Health Organization		

Quelle: Basierend auf WHO/IARC-Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren nach (1, 13)

Rund 20 % aller Lungenkarzinome entfallen auf das SCLC und ca. 80 % auf das NSCLC (2, 14). Beim NSCLC werden die Plattenepithelkarzinome (ca. 35 %) von den Nicht-Plattenepithelkarzinomen (ca. 65 %) unterschieden (2, 14). In letztere Gruppe gehören insbesondere die Adenokarzinome (ca. 67 %) (2).

Neben der klassischen Gewebefärbung für die histologische Klassifikation wird die molekulare Charakterisierung von Tumoren immer wichtiger. Dabei können unterschiedliche so genannte Treibermutationen identifiziert werden. Diese Mutationen beeinflussen i.d.R. Signalwege in der Zelle, die die Proliferation von Tumorzellen fördern. Treibermutationen können der Ansatzpunkt für zielgerichtete Therapien sein. Aus der Vielzahl der möglichen Mutationen beim NSCLC sind bisher zwei genetische Veränderungen für die zielgerichtete Therapie des NSCLC relevant. Patienten mit Nachweis von aktivierenden Mutationen des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) können mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib), Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation können mit ALK-Inhibitoren (Crizotinib, Ceritinib) zielgerichtet behandelt werden (15-17).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nivolumab umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie (18).

Entsprechend der Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass „sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne

Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.“ (19). „Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten“ (19).

Zudem wird entsprechend der Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs davon ausgegangen, dass „die Patienten als Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben“ (19). Dies entspricht den Empfehlungen für diese Patientenpopulation in den aktuellen Leitlinien (1, 9, 20). Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen.

Die histologische Charakterisierung des NSCLC in Plattenepithel- und Nicht-Plattenepithelkarzinom ist für die Auswahl der Therapie entscheidend (9, 20-22). Für Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie sind die Therapieoptionen limitiert. Zum einen sind Substanzen (z.B. Pemetrexed, Bevacizumab, Docetaxel plus Nintedanib) nicht für Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie zugelassen. Zum anderen sind zielgerichtete Therapien (z.B. Gefitinib, Afatinib, Crizotinib) für diese Patienten nicht indiziert, da Treibermutationen bei Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nur selten auftreten (23-25).

Alleine Docetaxel und Erlotinib waren bisher für die Therapie von vorbehandelten Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV mit plattenepithelialer Histologie zugelassen und empfohlen (1, 26, 27). Die Empfehlung für Docetaxel basiert auf der von Docetaxel bei vorbehandelten Patienten mit NSCLC gegenüber BSC gezeigten signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 4,6 auf 7,5 Monate (28). Erlotinib konnte gegenüber BSC eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 4,7 auf 6,7 Monate zeigen (BR.21-Studie) (29). Beide Studien wurden bei Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie durchgeführt. Patienten, für die diese beiden Therapieoptionen und nachrangig generell keine weiteren systemischen antineoplastischen Therapien angezeigt sind, erhalten BSC.

Der G-BA hat für die Zielpopulation Docetaxel als ZVT festgelegt. Zusätzlich hat der G-BA eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, bei denen eine Therapie mit Docetaxel nicht mehr angezeigt ist. Dies sind gemäß G-BA v.a. Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand definiert als ECOG Performance Status 4, 3 und ggf. 2. Für diese Teilpopulation bestimmte der G-BA BSC als ZVT.

Die Aufteilung des G-BA in Docetaxel-geeignete und Docetaxel-ungeeignete Patienten resultiert nach unserem Verständnis aus dem spezifischen Verträglichkeitsprofil der Therapieoption Docetaxel. Insbesondere Toxizitäten und der Allgemeinzustand der Patienten limitieren den Einsatz von Docetaxel. Desweiteren wird von einigen Patienten eine weitere Chemotherapie abgelehnt. Für diese Patienten kamen bislang lediglich palliative Maßnahmen im Sinne von BSC in Frage.

Es ist allerdings nicht davon auszugehen, dass diese an Docetaxel ausgerichtete Differenzierung auf eine Therapie mit Nivolumab übertragbar ist. Entscheidend ist vielmehr, ob Docetaxel-ungeeignete Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen. Der Einsatz in dieser Patientenpopulation kann v.a. aufgrund des deutlich günstiger zu bewertenden Nebenwirkungsprofils von Nivolumab möglich und sinnvoll sein. Docetaxel-ungeeignete Patienten, für die generell keine weiteren antineoplastischen Therapien angezeigt sind, z.B. aufgrund eines ausgesprochen schlechten Allgemeinzustands, werden auch weiterhin nur mit BSC versorgt werden können.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Da die Prognose für Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV sehr ungünstig ist, sind unabhängig von der Histologie die vorrangigen Ziele der Behandlung die Verlängerung der Überlebenszeit und die Reduktion tumorbedingter Symptome (1). Somit besteht ein Bedarf für Arzneimittel, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und bei Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität und/oder Symptomlast (z.B. durch Verringerung der Tumormasse oder zumindest einer Kontrolle des Tumorwachstums) führen. Dabei ist der therapeutische Bedarf für Patienten mit Plattenepithelkarzinom besonders hoch, da es derzeit wenige Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten gibt.

Verlängerung der Überlebenszeit

In der Erstlinientherapie gilt eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie als Standard bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC. Es gibt eine breite Evidenz dafür, dass die Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger BSC vorteilhafter ist (1, 20). Ohne Therapie liegt die Überlebenszeit für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei 4 bis 6 Monaten, durch Anwendung palliativer Chemotherapie wird das Überleben im Mittel auf 8 bis 10 Monate verlängert, die 1-Jahres-Überlebensraten liegen bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand bei 30-40 % (20, 30). Bestehen Kontraindikationen für die Anwendung einer Platin-basierten Therapie, wird eine Monochemotherapie oder eine Platin-freie Kombinationschemotherapie mit sogenannten Drittgenerationszytostatika (Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin oder Pemetrexed) empfohlen (1).

Bei Vorliegen bestimmter Treibermutationen bei einem kleinen Teil der Patienten mit NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie können zielgerichtete Therapien eingesetzt werden. Diese Patienten haben ein signifikant besseres Überleben (31). Bei Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie sind Treibermutationen i.d.R nicht nachweisbar.

Patienten mit einem Tumorprogress nach der Erstlinientherapie kommen für eine Zweitlinientherapie in Frage. In der S3-Leitlinie von 2010 werden nur Docetaxel und Erlotinib als Zweitlinientherapie bei plattenepithelialer Histologie empfohlen (1).

Für die in Deutschland empfohlenen und zugelassenen Substanzen Docetaxel und Erlotinib wurde in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) bei Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie eine mediane Überlebenszeit von 6,0 bis 8,7 Monaten erreicht. Erlotinib zeigte in einer aktuellen RCT bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der zweiten Linie eine mediane Überlebenszeit von 6,8 Monaten (32). Docetaxel zeigte in RCT bei Patienten mit NSCLC mit Subgruppenanalysen zu plattenepithelialer Histologie (33-35) sowie einer RCT bei Patienten mit NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie (36) eine mediane Überlebenszeit zwischen 6,0 und 8,7 Monaten.

Alleine die dieser Bewertung zugrunde liegende Studie mit Nivolumab (36) konnte einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben gegenüber Docetaxel bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigen.

Basierend auf diesen Daten empfiehlt die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zum NSCLC von April 2015 bereits Nivolumab als neue Therapieoption für Patienten mit Plattenepithelkarzinom (9). Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Guideline in Version 7.2015 empfiehlt ebenfalls Nivolumab als weitere Therapieoption für Patienten mit Plattenepithelkarzinom aufgrund der gegenüber Docetaxel gezeigten statistisch signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie aufgrund der erteilten Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) im Februar 2015 für die Behandlung von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge bei Progression während oder nach Chemotherapie (20, 36).

Verbesserung der Verträglichkeit

Nebenwirkungen sind im Anwendungsgebiet ein wichtiges Entscheidungskriterium für Arzt und Patient bei der Auswahl einer Therapie. Die Verbesserung bzw. der Erhalt der Lebensqualität gewinnt zunehmend an Bedeutung, gerade weil die Ansprechraten weiterer Therapien im Vergleich zur Erstlinientherapie geringer sind. Nebenwirkungen können eine große Belastung für den Patienten darstellen mit massiver Einschränkung der Lebensqualität bis hin zum Therapieabbruch bei Unverträglichkeit. Die Verträglichkeit der Erstlinientherapie stellt ein wichtiges Kriterium dar, anhand dessen die Möglichkeiten der Behandlung nach Progress von Arzt und Patient entschieden wird. Die verfügbaren Chemotherapien führen i.d.R. zu vielen Toxizitäten. Die häufigsten Nebenwirkungen der Kombination Carboplatin-Paclitaxel sind Neutropenie und febrile Neutropenie (37). Die häufigsten Nebenwirkungen unter Cisplatin-Gemcitabin sind Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie (Hämoglobin) und Haarausfall (38). Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen unter Docetaxel sind die (febrile) Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Fieber, Kraftlosigkeit, Infektionen, Übelkeit, Erbrechen und Hautreaktionen. Das Auftreten von Nebenwirkungen ist häufig der Grund für Dosisreduktionen und Therapieabbrüche (28, 39).

Unter Behandlung mit Erlotinib treten besonders häufig Müdigkeit, Hautausschlag, Anorexie, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Infektionen und Störungen des Sehens auf (27, 29).

Therapieoptionen mit einem verbesserten Nebenwirkungsprofil bei gleichzeitig verbesserter Effektivität stellen in der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie einen ungedeckten Bedarf dar. Gerade weil die Erstlinienchemotherapien bereits mit ausgeprägten Nebenwirkungen einhergehen, werden Therapien benötigt, die eine gute Verträglichkeit aufweisen und deren Nebenwirkungen gut behandelbar sind. Eine gute Verträglichkeit ermöglicht erst den Einsatz potentiell wirksamer Substanzen bei Patienten, bei denen sonst nur noch palliative Maßnahmen zum Einsatz kommen können.

Stellenwert von Nivolumab

Mit Nivolumab wurde erstmals eine Immuntherapie in der Indikation Lungenkarzinom zugelassen (siehe Modul 2 für die Erläuterung des Wirkprinzips). Nivolumab kann prinzipiell den therapeutischen Bedarf der erwachsenen Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie decken. Dies belegen die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie CA209-017, in der 272 Patienten eingeschlossen waren und die zur Zulassung von Nivolumab in dem besagten Anwendungsgebiet geführt hat.

Nivolumab hat eine bisher nicht erreichte, statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Docetaxel bei vorbehandelten Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie gezeigt (HR = 0,59; p = 0,0002). Die mediane Überlebenszeit unter Nivolumab verbesserte sich statistisch signifikant um 3,2 Monate und zwar von 6,01 Monaten im Docetaxel-Arm auf 9,23 Monate im Nivolumab-Arm. Die 1-Jahres-Überlebensrate in der Nivolumab-Gruppe war 42,1 %, im Docetaxel-Arm 23,7 %. Der beobachtete Gesamtüberlebensvorteil wurde in allen stratifizierten Patienten-Untergruppen und unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumorzellen nachgewiesen (18). Unter Nivolumab traten außerdem weniger unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 im Vergleich zu Docetaxel auf (51 % vs. 73 %), weniger schwere unerwünschte Ereignisse (47 % vs. 54 %) und weniger unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten (11 % vs. 20 %) (40). Eine ausführliche Darstellung der Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit findet sich in Modul 4.

Bisher wurde Nivolumab nicht in kontrollierten Studien mit BSC in Docetaxel-ungeeigneten Patienten untersucht. Es ist allerdings nicht davon auszugehen, dass die an Docetaxel ausgerichtete Differenzierung auf eine Therapie mit Nivolumab übertragbar ist. Entscheidend ist vielmehr, ob Docetaxel-ungeeignete Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen. Der Einsatz in dieser Patientenpopulation kann v.a. aufgrund des deutlich günstiger zu bewertenden Nebenwirkungsprofils von Nivolumab möglich und sinnvoll sein. Docetaxel-ungeeignete Patienten, für die generell keine weiteren antineoplastischen Therapien angezeigt sind, z.B. aufgrund eines ausgesprochen schlechten Allgemeinzustands, werden auch weiterhin nur mit BSC versorgt werden können.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Entsprechend der aktuellen Publikation des RKI aus dem Jahr 2013 ist das Lungenkarzinom (klassifiziert durch ICD-10 C33 "Bösartige Neubildung der Trachea" und C34 "Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge") bei Männern und Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung (2).

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

Die Hauptquelle zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI mit den aktuellen epidemiologischen Daten (41). Für nicht in der Datenbank enthaltene Daten wird ergänzend die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2013 herangezogen (2).

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Im Jahr 2011 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 35.141 und für Frauen bei 17.576, für beide Geschlechter zusammen bei 52.717 (41). Für das Jahr 2014 prognostiziert das RKI die Zahl der Neuerkrankungen für Männer von 36.000 und für Frauen von 19.600; das sind insgesamt 55.600 neu erkrankte Patienten (2).

Tabelle 3-F: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2007 bis 2014

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011	Prognose des RKI für 2014
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
weiblich	37,7	38,7	40,3	41,4	42,2	47,6
männlich	85,3	87,5	88,3	87,9	87,4	90,6
Inzidenz, Fallzahlen						
weiblich	15.803	16.178	16.798	17.230	17.576	19.600
männlich	34.368	35.149	35.397	35.263	35.141	36.000
Gesamt	50.171	51.327	52.195	52.493	52.717	55.600
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
weiblich	56,6	59,7	62,4	64,6	66,5	
männlich	118,7	121,5	123,2	123,4	123,2	
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
weiblich	23.724	24.945	26.000	26.914	27.688	
männlich	47.801	48.832	49.405	49.505	49.525	
Gesamt	71.525	73.777	75.405	76.419	77.213	
RKI = Robert Koch-Institut						

Quellen: (2, 41)

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an (siehe Abbildung 3). Das Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms liegt im Median bei 70 Jahren bei Männern und 68 Jahren bei Frauen.

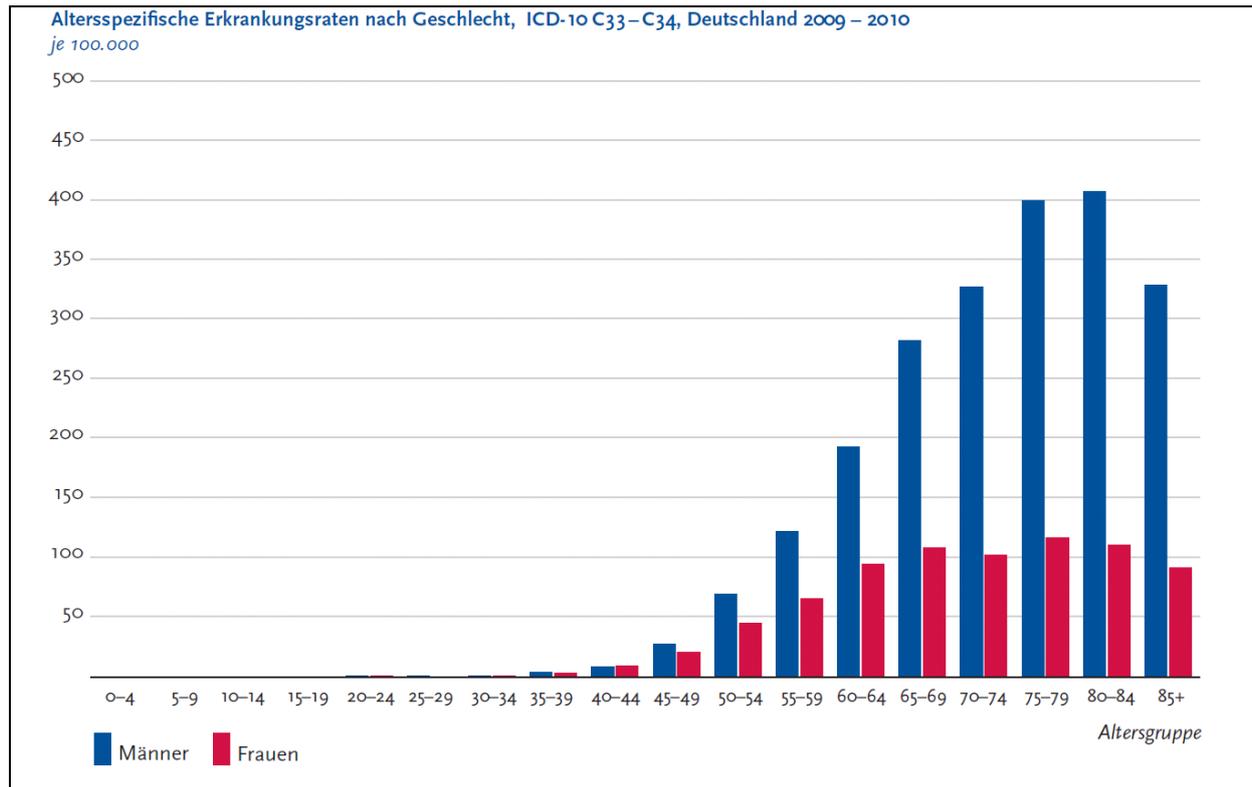


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2009-2010

Quelle: (2)

Bei Betrachtung der für Europa altersstandardisierten Erkrankungsrate ist in den letzten Jahren ein Rückgang bei den Männern und ein Anstieg bei den Frauen zu beobachten. Diese Tendenz lässt sich durch ein verändertes Rauchverhalten mit Zunahme des Rauchens bei den Frauen erklären (2). Trotz des Rückgangs der Europa-altersstandardisierten Erkrankungsrate bei Männern stieg die absolute Anzahl von Neuerkrankungen bei Männern aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland geringfügig an. Bei den Frauen führte sowohl die Zunahme der für Europa altersstandardisierten Erkrankungsrate als auch die demografische Entwicklung zu einem kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz (2, 41).

Überleben des Lungenkarzinoms in Deutschland

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate beim Lungenkarzinom für die Jahre 2009-2010 betrug für Männer 14 % und für Frauen 19 % und spiegelt die schlechte Prognose wider.

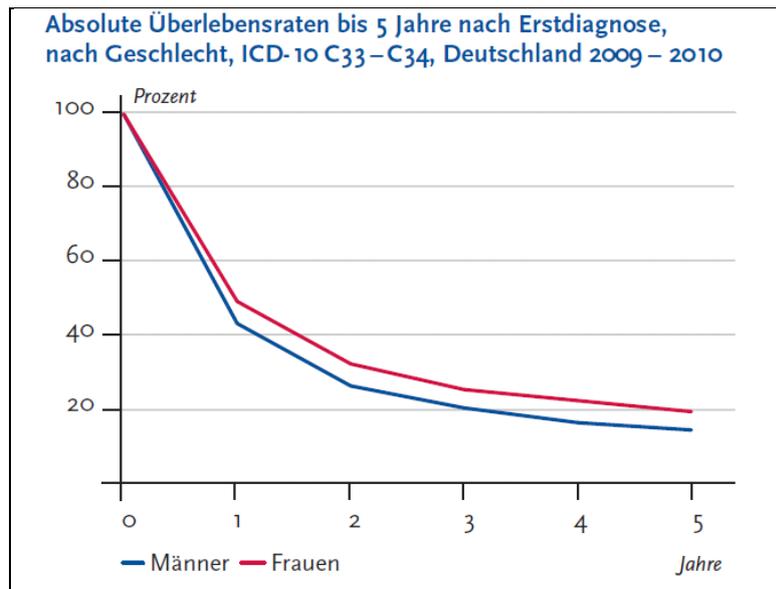


Abbildung 4: Absolute 5-Jahres-Überlebensrate, 2009-2010

Quelle: (2)

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2011 betrug bei Männern 49.525 und bei Frauen 27.688, somit insgesamt 77.213 (41). Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an Lungenkarzinom erkrankt waren. Eine Prognose des RKI für das Jahr 2014 liegt für die 5-Jahres-Prävalenz im Gegensatz zur Inzidenz nicht vor (2).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Prognose der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2015 bis 2020 erfolgt in zwei Schritten. Zuerst werden die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten für diesen Zeitraum geschätzt. Dann werden diese Raten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert.

Für Männer wird eine konstante rohe Inzidenz- und rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für die Jahre 2015 bis 2020 angenommen. Die Entwicklung dieser Raten bis zum Jahr 2014 bzw. 2011 ist in Tabelle 3-G dargestellt. Die rohe Inzidenzrate (immer pro 100.000 Einwohner angegeben) für Männer stieg vom Jahr 2007 (85,3) bis zum Jahr 2009 (88,3) geringfügig an und ging bis zum Jahr 2011 (87,4) geringfügig zurück (41). Für das Jahr 2014 prognostiziert das RKI eine rohe Inzidenzrate von 90,6 (2). Diese rohe Inzidenzrate von 90,6 wird vereinfachend für die Berechnung für die nächsten Jahre als konstant angenommen. Die rohen 5-Jahres-

Prävalenzraten (immer pro 100.000 Einwohner angegeben) für Männer betragen 123,4 für das Jahr 2010 und 123,2 für die Jahre 2009 und 2011 (41). Eine Prognose vom RKI für das Jahr 2014 liegt nicht vor (2). Die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate von 123,2 aus dem Jahr 2011 wird vereinfachend für die Berechnung für die nächsten Jahre als konstant angenommen. Für die als konstant angenommenen rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenzrate kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Raten geringfügig ansteigen oder zurückgehen.

Für Frauen wurden die rohen Inzidenzrate für die Jahre 2009, 2010, 2011 und 2014 und die rohen 5-Jahres-Prävalenzrate für die Jahre 2009, 2010 und 2011 mittels linearen Regressionsgleichungen auf die Jahre 2015 bis 2020 extrapoliert. Die rohen Inzidenzraten und rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für Frauen stiegen in den letzten Jahren kontinuierlich an (siehe Tabelle 3-F). Daher wird auch für die nächsten Jahre von einer weiteren Steigerung dieser Raten ausgegangen. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten ab dem Jahr 2009 verwendet, da der aktuelle RKI-Bericht Daten der Jahre 2009 bis 2010 enthält. Für die rohe Inzidenzrate wurde in die Regressionsgleichung auch die Prognose des RKI für 2014 einbezogen, für die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate lag keine Prognose vor (2). Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe Inzidenzrate bzw. die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = 1,4857x - 2944,9$; ($R^2 = 0,9783$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen: $y = 2,05x - 4056$; ($R^2 = 0,9982$)

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

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

Zur Schätzung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2015 bis 2020 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Dabei wurde die Variante 1 (G1-L1-W1) der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts verwendet (42). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-F dargestellt.

Tabelle 3-G: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2015 bis 2020

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
weiblich	48,8	50,3	51,8	53,2	54,7	56,2
männlich	90,6	90,6	90,6	90,6	90,6	90,6
Inzidenz, Fallzahlen						
weiblich	20.193	20.822	21.442	22.049	22.644	23.221
männlich	36.199	36.293	36.354	36.384	36.383	36.353
Gesamt	56.392	57.115	57.796	58.433	59.027	59.574
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
weiblich	74,8	76,8	78,8	80,9	82,9	85,0
männlich	123,2	123,2	123,2	123,2	123,2	123,2
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
weiblich	30.940	31.811	32.666	33.503	34.321	35.113
männlich	49.225	49.351	49.435	49.476	49.475	49.434
Gesamt	80.165	81.162	82.101	82.979	83.796	84.547

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf (2, 41, 42)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nivolumab	4.858 - 6.906	4.231 - 6.015

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Ableitung der Zielpopulation wurden relevante epidemiologische Ziffern aus öffentlichen deutschen Klinischen Krebsregistern (KKR) mit Raten (Anteilen) aus relevanten epidemiologischen Erhebungen für Deutschland verknüpft, da z.B. Daten zur Therapielinie und zur Vorbehandlung mit einer Erstlinienchemotherapie in den KKR bisher nicht bzw. nicht im benötigten Detailgrad enthalten sind.

Ausgehend von der Anzahl Patienten mit Lungenkarzinom wurde die Zielpopulation schrittweise entsprechend der Abbildung 5 berechnet. Zuerst wurden die Anteile der Patienten für jeden Schritt ermittelt und diese dann auf die Anzahl Patienten aus dem vorherigen Schritt übertragen.

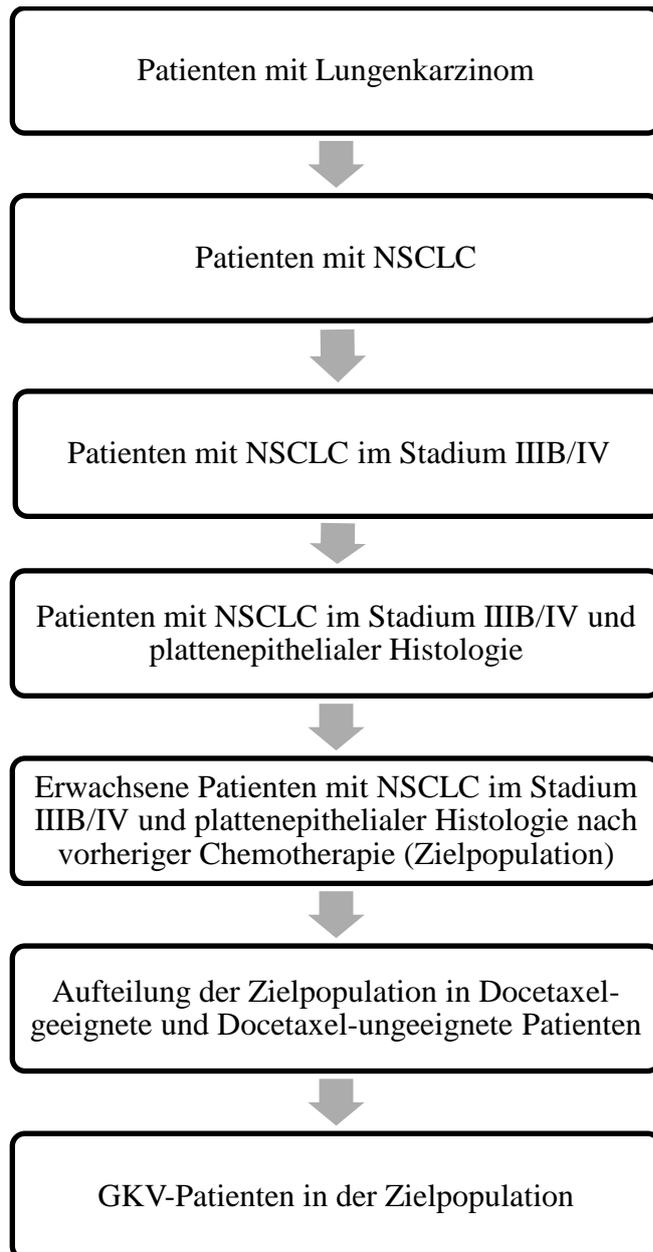


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

Quelle: Eigene Darstellung

Patienten mit Lungenkarzinom

Für die Anzahl Patienten mit Lungenkarzinom wird von einer Spanne mit der Inzidenz für das Jahr 2015 als Untergrenze und der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2015 als Obergrenze ausgegangen. Diese Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz wurden im vorherigen Abschnitt selbst berechnet und beziehen sich auf alle Patienten mit Lungenkarzinom. Entsprechend der Indikation von Nivolumab sind nur Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV relevant. Für Patienten mit NSCLC im Stadium III und insbesondere im Stadium IV ist die absolute 1- und

5-Jahres-Überlebensrate deutlich geringer als für Patienten mit NSCLC im Stadium I und II (Überlebensrate von Stadium I bis IV: für 1 Jahr: 89,9 %, 75,1 %, 44,7 %, 27,8 %; für 5 Jahre: 60,1 %, 35,0 %, 10,0 %, 2,9 %) (4). Laut TRM ist das Verhältnis von Patienten mit NSCLC im Stadium III zu Patienten mit NSCLC im Stadium IV ungefähr 1:4 (4). Folglich sind mehr als 80 % der für Nivolumab relevanten Patienten (NSCLC im Stadium IIIB/IV) im Stadium IV und haben entsprechend ungünstige 1- und 5-Jahres-Überlebensraten. Die Verwendung der 5-Jahres-Prävalenz für alle Patienten mit Lungenkarzinom stellt somit eine valide Obergrenze dar. Die Inzidenz stellt wiederum eine valide Untergrenze dar. Die 1-Jahres-Prävalenz ist bei Lungenkarzinom niedriger als die Inzidenz, was durch die ungünstige 1-Jahres-Überlebensrate erklärt werden kann (die meisten Patienten versterben innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose) (2). Bei Verwendung der 1-Jahres-Prävalenz würde die Anzahl der Patienten unterschätzt werden, da Patienten mit der Diagnose Lungenkarzinom, die am 31. Dezember des Jahres nicht mehr leben, und vor ihrem Tod auch eine Zweitlinientherapie erhalten haben können, nicht gezählt würden. Im Gegensatz dazu ist die Inzidenz eine bessere Abschätzung der Untergrenze. Zusammengefasst enthält die Spanne zwischen der Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2015 (Inzidenz 2015) und der 5-Jahres-Prävalenz 2015, durch die das Überleben der Patienten über mehrere Jahre abgebildet wird, valide Unter- und Obergrenzen.

Mit der Spanne wird die Unsicherheit bezüglich des Ausgangswerts für die Ableitung der Zielpopulation, nämlich der Anzahl Patienten mit Lungenkarzinom, abgebildet. Die in den nachfolgenden Schritten ermittelten Anteile der Patienten werden jeweils auf die Unter- und Obergrenze der Spanne aus dem vorherigen Schritt angewendet.

Patienten mit NSCLC

Der Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom wird mittels zweier großer Registeranalysen bestimmt. Die Registeranalyse von der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) und des Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) ist die umfassendste Auswertung deutscher KKR mit Daten von 33 KKR aus zehn Bundesländern. Die aktuelle Auswertung für das Jahr 2010 enthält 20.121 Patienten mit Lungenkarzinom; diese Patientenzahl stellt rund 40 % der erwarteten Neuerkrankungen für das Jahr 2010 dar (14). Aus dem Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom aus diesem Register und aus dem entsprechenden Anteil aus dem TRM (43, 44) wird der Mittelwert von 81,2 % berechnet und weiterverwendet (siehe Tabelle 3-H).

Tabelle 3-H: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil mit NSCLC
ADT/KoQk, 2014	Registeranalyse (2000-2011)	20.121 ⁽¹⁾	Lungenkarzinom	82,0 % ⁽²⁾
TRM, 2014	Registeranalyse (1998-2012)	21.629	Lungenkarzinom	80,4 %
Mittelwert			Lungenkarzinom	81,2 %
ADT = Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQk = Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TRM = Tumorregister München				
(1) Anzahl der Patienten im Register im Jahr 2010.				
(2) Der Anteil bezieht sich auf die Anzahl der Patienten im Register in den Jahren 2002 bis 2011 (n=158.179).				

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (14, 43, 44)

Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV

Lt. Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs handelt es sich bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC um Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV an den Patienten mit NSCLC wurde mittels der vorherigen Auswertungen des Register von ADT/KoQK und des TRM sowie der Kohortenstudie von Boch et al., 2013 ermittelt, da die aktuellen Auswertungen der beiden Register keine entsprechenden Daten enthalten. Der Mittelwert von 54,7 % aus dem Minimum- und dem Maximum-Anteil aus diesen drei Quellen wurde berechnet und weiter verwendet (siehe Tabelle 3-I).

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

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil mit Stadium IIIB/IV
ADT/KoQk, 2012	Registeranalyse (2000-2009)	21.678 ⁽¹⁾	NSCLC	59,1 %
Boch et al., 2013	Kohortenstudie (2009-2010)	552	NSCLC	50,2 %
TRM, 2013	Registeranalyse (1998-2011)	9.300	NSCLC	56,2 %
Mittelwert			NSCLC	54,7 %
Die zur Ermittlung des Mittelwerts herangezogenen Minimal- und Maximalwerte werden in <i>kursiv</i> dargestellt. ADT = Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQk = Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TRM = Tumorregister München				
(1) Anzahl der Patienten im Register im Jahr 2009. Das Register erfasst Daten zu Patienten mit Lungenkarzinom ab dem Jahr 2002, somit ist der verfügbare Datensatz größer als die Anzahl der Patienten, die noch in Behandlung und damit Teil des Registers sind.				

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (23, 45-47)

Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie

Der Anteil der Patienten mit plattenepithelialer Histologie an Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV sowie die Anteile an Patienten für die nachfolgenden Schritte bis zur Quantifizierung der Zielpopulation wurden mittels der LENS-Studie (LENS = Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC) ermittelt (48-51).

Die LENS-Studie ist eine repräsentative, retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf den Patientendaten von Onkologen und Pulmologen in vier europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Spanien und Italien). Eine stratifizierte, zufällige Quotenstichprobe von Onkologen und Pulmologen wurde aus einer nationalen Ärztedatenbank (kombinierte Daten aus regionalen und nationalen Ärzteverbänden, onkologischen Fachgesellschaften, usw.) gezogen. Von diesen Ärzten wurden lt. den Ein- und Ausschlusskriterien die erwachsenen Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 1. Juli 2009 und dem 31. August 2011 zum ersten Mal mit NSCLC im Stadium IIIB/IV diagnostiziert wurden und für die die benötigten Daten bereitgestellt werden konnten. Patienten der Kohorte II mussten zusätzlich eine systemische Zweitlinientherapie beginnen. Die Kohorte I bestand aus 804 Patienten, davon 206 aus Deutschland. Die mediane Beobachtungszeit dieser Kohorte betrug 18,1 Monate seit dem Datum der Erstdiagnose. Die Kohorte II bestand aus 417 Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, davon 121 aus Deutschland. Ziele der LENS-Studie war u.a. die Charakterisierung der Patienten und Beschreibung der Behandlungsmuster in der ersten und weiteren Therapielinien. Damit erhält die LENS-Studie wichtige Daten zur Ableitung der Zielpopulation.

Lt. der deutschen Kohorte der LENS-Studie beträgt der Anteil der Patienten mit plattenepithelialer Histologie an Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV 35,9 %. Dieses wird durch die Registeranalyse des ADT/KoQK sowie die Kohortenstudie von Boch et al., 2013 untermauert (siehe Tabelle 3-J) (14, 23, 48-51).

Tabelle 3-J: Anteil der Patienten mit plattenepithelialer Histologie an Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil mit plattenepithelialer Histologie
LENS-Studie, 2015 (deutsche Patienten der Kohorte I)	Beobachtungsstudie (2009-2014)	206	NSCLC im Stadium IIIB/IV	35,9 %
Zusätzlich dargestellte Daten				
ADT/KoQk, 2014	Registeranalyse (2000-2011)	20.121 ⁽¹⁾	NSCLC	35,0 %
Boch et al., 2013	Kohortenstudie (2009-2010)	552	NSCLC	33,7 %
ADT = Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQk = Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; LENS = Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				
(1) Anzahl der Patienten im Register im Jahr 2010. Das Register erfasst Daten zu Patienten mit Lungenkarzinom ab dem Jahr 2002, somit ist der verfügbare Datensatz größer als die Anzahl der Patienten, die noch in Behandlung und damit Teil des Registers sind.				

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (14, 23, 48-51)

Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie (Zielpopulation)

Die Anteile der Patienten zur Berechnung der Zielpopulation (Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie) wurden mittels der LENS-Studie berechnet (siehe Tabelle 3-K). Dabei wurde ausgehend von Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie das weitere Zulassungskriterium von Nivolumab „Vorbehandlung mit Chemotherapie“ folgendermaßen operationalisiert: Die Patienten hatten eine Progression nach einer Erstlinienchemotherapie oder nach einer der systemischen Erstlinientherapie folgenden Erhaltungschemotherapie. Dieses sind die Patienten, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen, und die Patienten der Zielpopulation von Nivolumab. Die Anzahl dieser Patienten wurde über die Zwischenschritte „Patienten mit systemischer Erstlinientherapie“ und „Patienten mit Erstlinienchemotherapie“ berechnet. Die Ergebnisse aus der LENS-Studie werden durch Ergebnisse aus der prospektiven nicht-interventionellen Studie (NIS) von Zietemann und Duell, 2010 untermauert. In beiden Studien wurden Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV untersucht, in der Studie von Zietemann und Duell unabhängig von der Tumorphistologie und in der LENS-Studie nur mit Tumoren mit plattenepithelialer Histologie. Die Anteile für „Patienten mit systemischer Erstlinientherapie“ und für „Patienten mit Erstlinienchemotherapie“ sind in beiden Studien vergleichbar (52). Nicht alle Patienten mit Erstlinienchemotherapie erhalten eine weitere Therapie, dies ist u.a. auf die hohe Sterblichkeit in dieser Erkrankung zurückzuführen.

Tabelle 3-K: Anteile der Patienten für die Berechnung der Zielpopulation (ausgehend von Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie)

Population, für die der Anteil ermittelt wird	Ausgangspopulation	Anteil
<u>Verwendete Daten: LENS-Studie, 2015 (deutsche Patienten der Kohorte I)</u>		
Ausgangspopulation	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie: n = 74	
Patienten mit systemischer Erstlinientherapie	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie	89,2 %
Patienten mit Erstlinienchemotherapie	Patienten mit systemischer Erstlinientherapie	100,0 %
Patienten, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen (Patienten mit Progression nach einer Erstlinienchemotherapie oder nach einer Erhaltungchemotherapie nach der systemischen Erstlinientherapie) (Zielpopulation)	Patienten mit Erstlinienchemotherapie	60,6 %
<u>Zusätzlich dargestellte Daten: Zietemann und Duell, 2010</u>		
Ausgangspopulation	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV: n = 439 ⁽¹⁾	
Patienten mit systemischer Erstlinientherapie	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV	92,3 % ⁽²⁾
Patienten mit Erstlinienchemotherapie	Patienten mit systemischer Erstlinientherapie	96,8 % ⁽³⁾
LENS = Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		
(1) 519 Patienten minus 80 Patienten, die an ein anderes Zentrum überwiesen wurden.		
(2) 405 von 439 Patienten.		
(3) (405 Patienten minus 13 Patienten mit Erlotinib) geteilt durch 405 Patienten.		

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf (48-52)

Aufteilung der Zielpopulation in Docetaxel-geeignete und Docetaxel-ungeeignete Patienten

Die Zielpopulation wurde analog zur Vorgehensweise des G-BA bei Crizotinib in Docetaxel-geeignete und Docetaxel-ungeeignete Patienten aufgeteilt: Patienten mit ECOG Performance Status 0 und 1 sowie die Hälfte der Patienten mit ECOG Performance Status 2 gelten als Docetaxel-geeignet, die übrigen Patienten als Docetaxel-ungeeignet (53). Dieses ist in Einklang mit dem G-BA Beratungsgespräch: „Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Chemotherapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).“ (19). Der Anteil der Patienten mit ECOG Performance Status 0, 1 und 2 wurde mittels der LENS-Studie (Kohorte II) ermittelt (siehe Tabelle 3-L). Der ECOG Performance Status aus der LENS-Studie bezieht

sich auf den Zeitpunkt der Diagnose von NSCLC im Stadium IIIB/IV und kann sich bis zum Beginn der Zweitlinientherapie geändert haben.

Die Ergebnisse aus der LENS-Studie werden durch Ergebnisse aus der prospektiven Anwendungsbeobachtung FRAME untermauert. In der FRAME-Studie wurden Patienten aus elf europäischen Ländern, davon 30 % aus Deutschland, beobachtet. In beiden Studien wurden Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV untersucht, in der FRAME-Studie unabhängig von der Tumorhistologie und in der LENS-Studie unter Berücksichtigung der Histologie. Der ECOG Performance Status aus der FRAME-Studie bezieht sich auf den Zeitpunkt des Studienbeginns (Beginn einer Platin-basierten Erstlinientherapie) und kann sich unterscheiden vom relevanten Zeitpunkt der Beginn der Zweitlinientherapie (54).

Tabelle 3-L: Anteile der Patienten für die Berechnung der Zielpopulation (ausgehend von Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie)

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil mit ECOG PS 0 - 1	Anteil mit ECOG PS 2	Anteil Docetaxel-geeigneter Patienten ⁽¹⁾
LENS-Studie, 2015 (deutsche Patienten der Kohorte II)	Beobachtungsstudie (2009-2014)	121	NSCLC im Stadium IIIB/IV mit plattenepithelialer Histologie; Patienten, die eine systemische Zweitlinientherapie begannen	76,9 %	20,7 %	87,2 %
Zusätzlich dargestellte Daten						
Schnabel et al., 2012	Prospektive Anwendungsbeobachtung FRAME (2009-2011; 11 europäische Länder)	1.567 (davon 477 aus Deutschland)	NSCLC im Stadium IIIB/IV; therapienaive Patienten, die eine platinbasierte Erstlinientherapie begannen	82,2 %	16,8 % ⁽²⁾	n.b.
ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LENS = Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC; n.b. = nicht berechenbar; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom						
(1) Eigene Berechnung: Patienten mit ECOG Performance Status 0 und 1 sowie die Hälfte der Patienten mit ECOG Performance Status 2.						
(2) ECOG PS 2-3.						

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf (48-51, 54)

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der Anzahl der GKV (Gesetzlichen Krankenversicherung)-Patienten in der Zielpopulation wurde von einem Anteil von 87,1 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 70,36 Mio. GKV-Versicherten im ersten Quartal 2014 laut KM1-Statistik (55) und den aktuellsten Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31. März 2014 (80,82 Mio.) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (56).

Ableitung der Zielpopulation

Ausgehend von der Spanne für die Anzahl Patienten mit Lungenkarzinom und den ermittelten Anteilen für die einzelnen Schritte wurde die Zielpopulation ermittelt (siehe Tabelle 3-M). Die GKV-Zielpopulation für Nivolumab wurde auf 4.231 bis 6.015 Patienten geschätzt. Davon wäre für 3.689 bis 5.245 Patienten eine Therapie mit Docetaxel angezeigt und für 542 bis 771 Patienten nicht angezeigt.

Tabelle 3-M: Ableitung der Zielpopulation

Population	n (Inzidenz) ⁽¹⁾	n (5-Jahres-Prävalenz) ⁽¹⁾	Anteil ⁽²⁾	Referenz
Patienten mit Lungenkarzinom	56.392	80.165		Siehe Tabelle 3-G
Patienten mit NSCLC	45.810	65.121	81,2 %	ADT/KoQK 2014, TRM 2014
Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV	25.035	35.589	54,7 %	ADT/KoQK 2012, TRM 2013; Boch et al., 2013
Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie	8.988	12.776	35,9 %	LENS-Studie 2015 (deutsche Patienten)
Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie (Zielpopulation)				
• Patienten mit systemischer Erstlinientherapie	8.016	11.395	89,2 %	LENS-Studie 2015 (deutsche Patienten) ⁽⁴⁾
• Patienten mit Erstlinienchemotherapie	8.016	11.395	100,0 %	LENS-Studie 2015 (deutsche Patienten) ⁽⁴⁾
• Patienten, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen (Zielpopulation)	4.858	6.906	60,6 %	LENS-Studie 2015 (deutsche Patienten)
○ Docetaxel-geeignete Patienten ⁽³⁾	4.236	6.021	87,2 %	LENS-Studie 2015 (deutsche Patienten)
○ Docetaxel-ungeeignete Patienten	622	885	12,8 %	LENS-Studie 2015 (deutsche Patienten)
GKV-Patienten in der Zielpopulation	4.231	6.015	87,1 %	GKV-Spitzenverband 2014, Statistisches Bundesamt 2015
○ Docetaxel-geeignete GKV-Patienten in der Zielpopulation ⁽³⁾	3.689	5.245		
○ Docetaxel-ungeeignete GKV-Patienten in der Zielpopulation	542	771		
<p>ADT = Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; KoQk = Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; LENS = Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TRM = Tumorregister München</p> <p>(1) Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation n wird als Spanne ausgehend von der Inzidenz für das Jahr 2015 und 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2015 für das Lungenkarzinom dargestellt. Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung der Anzahl Patienten bedingt. Die Anzahl der Patienten wurden mit ungerundeten Anteilen berechnet.</p> <p>(2) Der Anteil der Patienten bezieht sich immer auf die Population aus dem vorherigen Schritt (Ausnahme: Der Anteil der „ungeeigneten Patienten“ bezieht sich auf die Zielpopulation).</p> <p>(3) Patienten mit ECOG Performance Status 0 und 1 sowie die Hälfte der Patienten mit ECOG Performance Status 2.</p> <p>(4) Unterstützend: Zietemann und Duell 2010 (52).</p>				

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf (14, 23, 43-51, 55, 56)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ⁽¹⁾ NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-geeignete Patienten</i>	Erheblich	3.689 - 5.245
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ⁽¹⁾ NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-ungeeignete Patienten</i>	Nicht quantifizierbar	542 - 771
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			
(1) Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IIIB/IV.			

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

Anhand der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms und weiterer relevanter Informationen (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) wurde die jeweilige Anzahl erwachsener Patienten in der GKV für jede der beiden Patientengruppen ermittelt (Tabelle 3-M).

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt jeweils für die gesamte Patientengruppe vor (Modul 4 B, Abschnitt 4.4.3). Somit gibt es einen Zusatznutzen von Nivolumab für

- 3.689 bis 5.245 erwachsene GKV-Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, für die Docetaxel angezeigt ist sowie

- 542 bis 771 erwachsene GKV-Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, für die Docetaxel nicht angezeigt ist.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation zu erhalten, wurden zum einen medizinische Lehrbücher genutzt, zum anderen wurden strukturierte Internet-, Leitlinien- und Literaturrecherchen durchgeführt. Die Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung, wie z.B. das RKI (http://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html) wurden hinsichtlich relevanter Informationen durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed (www.pubmed.gov). I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zum NSCLC recherchiert. Die aktuelle nationale S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (Version 2010), herausgegeben durch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und die Deutsche Krebsgesellschaft, wurde bei Fragestellungen zur Erkrankung und Behandlung als hochwertige evidenzbasierte Quelle für die Versorgung von Patienten mit NSCLC in Deutschland in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 ebenso herangezogen wie die aktuelle

Version der NCCN-Leitlinie aus dem Jahr 2015. Ferner wurde für die Stadieneinteilung des NSCLC (TNM-Klassifikation) die international akzeptierte Klassifikation der UICC (7. Auflage) verwendet. Die Evidenzgrundlage für die mediane Überlebenszeit unter Docetaxel und Erlotinib und die Aussage, dass alleine Nivolumab einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben gegenüber Docetaxel bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigen konnte, waren die RCT, die den Empfehlungen der aktuellen deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2010 zur Therapie von vorbehandelten Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV zugrunde liegt (1), und RCT der Phase-III, die nach dem Jahr 2010 veröffentlicht wurden.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz von NSCLC in Deutschland wurde eine strukturierte Internetrecherche auf den Homepages von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Die Internetrecherche umfasste Suchen u.a. in den epidemiologischen und statistischen Datenbanken des RKI und des Statistischen Bundesamtes (Destatis).

Für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz von NSCLC der nächsten 5 Jahre (2016 bis 2020) wurden Daten des RKI für eine lineare Regression zur Abbildung des jeweiligen zukünftigen Trends bei Inzidenz und Prävalenz herangezogen. Die Berechnungen wurden mit dem Programm Microsoft® Office Excel® 2007 durchgeführt.

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde eine strukturierte Internetrecherche auf den Homepages des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), des RKI, geeigneter Tumorregister (z.B. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., TRM) , des Statistischen Bundesamtes (Destatis), des GKV-Spitzenverbands und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) durchgeführt.

Des Weiteren wurden diejenigen öffentlichen Quellen zur Epidemiologie aus den veröffentlichten frühen Nutzenbewertungen in der Indikation NSCLC (57-59) herangezogen, die für die Zielpopulation von Nivolumab relevant waren und Daten für Deutschland enthielten. Zusätzlich wurde eine Internet-basierte Handsuche mit der Suchmaschine Google Scholar für wissenschaftliche Fachtexte durchgeführt.

Die durch die oben beschriebene Recherche identifizierten Quellen enthielten keine Angaben zur Vorbehandlung und zum ECOG Performance Status speziell für Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie. Daher wurde für diese Fragestellungen die von BMS gesponserte retrospektive Beobachtungsstudie LENS ausgewertet.

Zur Bestimmung des Anteils von GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Kennzahlen der GKV und Daten des Statistischen Bundesamtes (Destatis) herangezogen. Informationen zur Anzahl der GKV-Versicherten im ersten Quartal 2014 wurden einer Publikation des GKV-Spitzenverbands entnommen. Die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31. März 2014 stammen vom Statistischen Bundesamt und basieren auf dem Zensus 2011.

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie. 2010;64 Suppl 2:e1-164. Epub 2010/03/23. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. 2013. Adresse: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.
3. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Herausgeber). Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht. 2009. Adresse: <http://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte/>. Aufgerufen am: 22. Juli 2015.
4. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34: Nicht-kleinzell. BC; Diagnosejahr 1988-2012; Erstellungsdatum 25.03.2014. 2014. Adresse: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf. Aufgerufen am: 22. Juli 2015.
5. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening; The

- National Lung Screening Trial Research Team. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409. Epub 2011/07/01.
6. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int J Cancer. 2001;91(6):876-87. Epub 2001/03/29.
 7. Nowak D, Huber RM. Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung; Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Tumorzentrum München und W Zuckschwerdt Verlag München., 2009:235-54.
 8. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S. Epub 2007/10/06.
 9. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen DGHO; Stand: April 2015. 2015. Adresse: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. Aufgerufen am: 22. Juli 2015.
 10. Marcus MW, Chen Y, Duffy SW, Field JK. Impact of comorbidity on lung cancer mortality - a report from the Liverpool Lung Project. Oncol Lett. 2015;9(4):1902-6. Epub 2015/03/20.
 11. Wittekind C, Meyer H. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.
 12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55. Epub 1982/12/01.
 13. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart; World Health Organization Classification of Tumours; Pathology & Genetics. 2004. Adresse: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb10/BB10.pdf>. Aufgerufen am: 22. Juli 2015.
 14. ADT und KoQK. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland; Präsentation vom 21.02.2014, J. Merk, A. Reinecke, B. Schicke Tumorzentrum Berlin e.V.; 31. Deutscher Krebskongress 2014; Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister(KoQK), Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 2014. Adresse: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf. Aufgerufen am: 22. Juli 2015.
 15. Perner S, Wagner PL, Demichelis F, Mehra R, Lafargue CJ, Moss BJ, et al. EML4-ALK fusion lung cancer: a rare acquired event. Neoplasia. 2008;10(3):298-302. Epub 2008/03/06.
 16. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. 2007;448(7153):561-6. Epub 2007/07/13.

17. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 2009;115(8):1723-33. Epub 2009/01/27.
18. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juli 2015.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-063 Nivolumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Schreiben vom 16.07.2015. 2015.
20. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer, Version 7.2015; Erstautor David S. Ettinger, MD. 2015. Adresse: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#nsc. Aufgerufen am: 20. Juli 2015.
21. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of oncology*. 2014;25(8):1475-84.
22. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39. Epub 2014/08/15.
23. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(4). Epub 2013/04/06.
24. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1821-8. Epub 2013/09/05.
25. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(10):958-67. Epub 2009/08/21.
26. Accord. Fachinformation. DOCETAXEL ACCORD. Stand: Juli 2014. Adresse: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/FI_DocetaxelAccord_MR_14.7.2014.pdf. Aufgerufen am: 22. Juli 2015.
27. Roche. Fachinformation. TARCEVA. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; Stand: Dezember 2013.
28. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2095-103. Epub 2000/05/16.
29. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(2):123-32. Epub 2005/07/15.
30. Rothschild S, Betticher DC, Ochsenbein A, Stahel R, Bubendorf L, Gugger M, et al. Bedeutung der Histologie für die Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms. *Schweiz Med Forum*. 2010;10(22):384-8.

31. Lee C, Davies LC, Wu Y-L, Mitsudomi T, Inoue A, Rosell R, et al. The impact on overall survival (OS) of first-line gefitinib (G) and erlotinib (E) and of clinical factors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut) based on meta-analysis of 1,231 patients (pts) enrolled in 6 major randomized trials. 2015 ASCO Annual Meeting [Internet]. 2015; J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8072). Adresse: <http://meetinglibrary.asco.org/print/2000216>. Aufgerufen am: 22. Juli 2015.
32. Soria J-C, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos KN, Lee KH, et al. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line therapy of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following platinum-based chemotherapy: Overall survival (OS) analysis from the global phase III trial LUX-Lung 8 (LL8). 2015 ASCO Annual Meeting [Internet]. 2015; J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8002). Adresse: <http://meetinglibrary.asco.org/content/145877-156>. Aufgerufen am: 22. Juli 2015.
33. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-73. Epub 2014/06/17.
34. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):143-55. Epub 2014/01/15.
35. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. Oncologist. 2009;14(3):253-63. Epub 2009/02/18.
36. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(2):123-35. Epub 2015/06/02.
37. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2006;355(24):2542-50.
38. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51. Epub 2008/05/29.
39. Hexal. Doce NC® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Fachinformation; Stand: Juli 2014. 2014. Adresse: http://www.hexal.de/praeparate/dokumente/fi/doce_nc_51007138.pdf. Aufgerufen am: 22. Juli 2015.
40. European Medicines Agency. Assessment report Nivolumab BMS. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No EMEA/H/C/003840/0000; 21.05.2015. 2015. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf. Aufgerufen am: 31. Juli 2015.
41. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Datenstand: 25.03.2015 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_nod_e.html

42. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Erschienen am 28.04.2015. Artikelnummer: 5124202159005. 2015. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?blob=publicationFile. Aufgerufen am: 24. Juli 2015.
43. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken C33, C34: Kleinzell. BC; Diagnosejahr 1998-2012; Erstellungsdatum 20.03.2014. 2014. Adresse: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34s_G.pdf. Aufgerufen am: 24. Juli 2015.
44. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken C33, C34: Nicht-kleinzell. BC; Diagnosejahr 1998-2012; Erstellungsdatum 20.03.2014. 2014. Adresse: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf. Aufgerufen am: 24. Juli 2015.
45. ADT und KoQK. Update Epidemiologie Lungenkarzinom in Deutschland, Daten der Klinischen Krebsregister; Präsentation vom 23.02.2012; 30. Deutscher Krebskongress 2012; Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister(KoQK), Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 2012. Adresse: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/4.%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202012/Fachvortraege%20DKK%202012/Lunge_Update%20Epi_DKK2012.pdf. Aufgerufen am: 24. Juli 2015.
46. ADT und KoQK, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Update Epidemiologie Lungenkarzinom in Deutschland, Daten der Klinischen Krebsregister; Präsentation vom 23.02.2012; 30. Deutscher Krebskongress 2012; Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister(KoQK), Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). Zitiert nach Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Afatinib (Giotrif®). Modul 3A. EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; Stand: 14.11.2013. 2012. URL: <https://www.g-ba.de>.
47. Tumorregister München, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Tumorstatistik: Überleben (C33, C34: Nicht-kleinzell. BC); Datenbankexport 03.01.2013. Zitiert nach Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Afatinib (Giotrif®). Modul 3A. EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; Stand: 14.11.2013. 2013. URL: <https://www.g-ba.de>.
48. Bristol-Myers Squibb. LENS Additional Analyses; data on file. 2015.
49. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab; Report Type Non-interventional Study Report for Study CA209-116; Treatment Patterns, Outcomes and Resource Use Study for Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer (Squamous and Non-Squamous) in Europe; Completion of Cohort I data validation in Italy/France/Germany: April 7, 2014; Patient data from July 1, 2009 to December 31, 2013; Data collected from October 20 2013 to May 10 2014; Report Date: August 06, 2015. . 2015.
50. Solem C, Gueron B, Penrod JR, Lees M, Macahilig C, Baeten S, et al. Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in

- Europe: Evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain; Abstract; Eingereicht und akzeptiert für ESMO 2015; data on file. 2015.
51. Solem C, Penrod J, Lees M, Manley Daumont M, Macahilig C, Baeten S, et al. RESOURCE UTILIZATION AMONG ADVANCED SQUAMOUS AND NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS RECEIVING SECOND-LINE TREATMENT IN FRANCE, GERMANY, ITALY, AND SPAIN: RESULTS OF A RETROSPECTIVE MEDICAL CHART REVIEW; Abstract 60128; Eingereicht und akzeptiert für ISPOR 2015; data on file. 2015.
 52. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;68(2):273-7. Epub 2009/07/28.
 53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Crizotinib. Vom 2. Mai 2013. 2013. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 54. Schnabel PA, Smit E, Carpeno Jde C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, et al. Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer*. 2012;78(3):263-9. Epub 2012/10/09.
 55. GKV-Spitzenverband (Hrsg.). Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Zuletzt aktualisiert: September 2014. Berlin: 2014.
 56. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011; Fortgeschriebene Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011; Zensusdaten veröffentlicht am 10.04.2014. 2015. Adresse: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. Aufgerufen am: 22. Juli 2015.
 57. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Afatinib (Giotrif®). Modul 3A. EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; Stand: 14.11.2013. 2013. Adresse: <https://www.g-ba.de>. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.
 58. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nintedanib (Vargatef®). Modul 3A. Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie; Stand: 19.12.2014. 2014. Adresse: <https://www.g-ba.de>. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.
 59. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Crizotinib (XALKORI®). Modul 3A. Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen; Stand: 07.11.2012. 2012. Adresse: <https://www.g-ba.de>. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.

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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Zyklen: alle 2 Wochen 1-mal 3 mg/kg KG parenteral	26	1
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1-mal 75 mg/m ² KOF parenteral	17	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

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

Nachfolgend werden zuerst die Beschreibung und die GKV-Kosten der ZVT BSC dargestellt und danach die GKV-Kosten für Nivolumab und die ZVT Docetaxel entsprechend der Vorgabe abgeleitet.

Beschreibung und GKV-Kosten von BSC

Beschreibung von BSC im Anwendungsgebiet

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, hat der G-BA BSC als ZVT definiert. Diese Patienten erhalten nach Meinung des G-BA ausschließlich unterstützende Maßnahmen. Als BSC versteht der G-BA jegliche nicht-antineoplastische Therapie. Der G-BA führt aus, dass hierunter „ärztliche Behandlungen zu

verstehen sind, die auf Symptomlinderung und Erhalt der Lebensqualität abzielen. Dabei steht das Therapieziel der Überlebenszeitverlängerung nicht (mehr) primär im Vordergrund. So sind z.B. tumorspezifische Therapien in der Regel nicht Bestandteil einer Best-Supportive-Care. Eine Best-Supportive-Care wird in Abhängigkeit von patientenindividuellen Gegebenheiten durchgeführt und lässt sich in der Regel nicht durch die Nennung einzelner, definitiver Behandlungsoptionen abschließend definieren. Sie kann sowohl pharmakologische als auch nicht-medikamentöse Behandlungen umfassen.“ (1).

Die Patientengruppe, für die der G-BA BSC als ZVT bestimmt hat, umfasst gemäß G-BA die Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies träfe insbesondere für Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht in Frage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein) (1).

Gemäß der S3-Leitlinie umfasst BSC „(...) unabhängig vom Krankheitsstadium, nicht-Tumor-gerichtete unterstützende und begleitende therapeutische Maßnahmen, deren Ziel es ist, Therapie-bedingte Nebenwirkungen und tumorbedingte Symptome zu verhindern oder zu bessern. Dies schließt auch die Behandlung von psychosozialen und spirituellen Problemen ein, die durch die Tumorerkrankung selbst oder die Therapie hervorgerufen werden.“ Explizit wird die palliativmedizinische Versorgung als Teil von BSC angesehen. Sie dient v.a. der Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und Angehörigen, die mit einer terminal verlaufenden Krankheit konfrontiert sind, und zwar durch das Vorbeugen und Lindern von Leiden sowie das frühe Erkennen und die Behandlung von Schmerzen und weiterer Beschwerden (vgl. (2)).

In der aktuellen S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom (2) werden Empfehlungen zu einzelnen Maßnahmen hervorgehoben. Aufgrund der besonderen Belastung für den Patienten spielt die Dyspnoe (Atemnot) eine wichtige Rolle in der palliativen Versorgung. Ist eine kausale Therapie nicht möglich, werden pharmakologische Maßnahmen mit Bronchodilatoren, Kortikosteroiden, Analgetika, Anxiolytika, Antidepressiva und Opioiden sowie nicht-pharmakologische Maßnahmen wie Sauerstoffgabe oder Physiotherapie zur symptomatischen und palliativen Behandlung empfohlen. Schmerzen sind bei Patienten mit Lungenkrebs überwiegend tumorbedingt und sollten medikamentös gemäß WHO-Stufenschema behandelt werden. Bei Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen ist die palliative Strahlentherapie auch in Verbindung mit Bisphosphonaten oder Denosumab eine effektive Behandlung. Eine weitere Belastung stellt der häufig mit der Lungenkrebserkrankung einhergehende Gewichtsverlust für den Patienten dar (Anorexie/Kachexie), der einen unabhängigen negativen Prognosefaktor darstellt (2). Hier wird eine frühe Beurteilung des Patienten empfohlen, um potentielle Ursachen frühzeitig zu behandeln. Prinzipiell liegt wenig Evidenz zu möglichen therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung von Anorexie/Kachexie vor. Skelett- und Hirnmetastasen treten bei Lungenkrebspatienten häufig auf. Zum Erhalt der Lebensqualität ist eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung notwendig. Ebenso besteht bei einer symptomatischen Progression wie dem malignen Pleuraerguss, der Hämoptyse, dem Vena-Cava-Superior-Syndrom oder der tracheobronchialen Tumorobstruktion die

Notwendigkeit einer Intervention. Entscheidungsfindung und Umsetzung dieser Maßnahmen sollten nach Möglichkeit innerhalb der interdisziplinären Tumorkonferenz stattfinden. Patienten und Angehörigen sollten durch eine spezialisierte Betreuung in einem entsprechend ausgerichteten Zentrum versorgt werden. Nach Möglichkeit und Notwendigkeit können folgenden Fachdisziplinen eingebunden sein: Pneumologie, Radioonkologie, Thoraxchirurgie, Onkologie, Ernährungsberatung und -therapie, Psychologie, Sozialdienst, Palliativmedizin, Tumororthopädie und Neurochirurgie. Regelmäßige Kontrollen des Krankheitsverlaufs sind notwendig, um frühzeitig Symptome zu erfassen, die einer Intervention bedürfen. Wichtige Bestandteile von BSC sind darüberhinaus Physiotherapie, psychoonkologische Betreuung und die intensive Betreuung im Terminalstadium.

Die nachfolgende Tabelle stellt die relevanten, in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlenen therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der BSC dar.

Zur Häufigkeit des Auftretens liegen keine verlässlichen Daten vor, weder zur Häufigkeit der benannten Symptome und Komplikationen noch zu dem jeweiligen Einsatz der empfohlenen Maßnahmen. Gerade die Behandlung nach Erstlinienchemotherapie ist abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten (1). Husten, Schmerzen, Anorexie und/oder Kachexie treten nahezu bei allen Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV auf. Nach Ansicht von BMS weist die Therapieentscheidung von Arzt und Patient gegen eine erneute antineoplastische Therapie und für die fortgesetzte Behandlung mit ausschließlich BSC in diesen Stadien der Erkrankung eine hochgradige Patientenindividualität auf.

Tabelle 3-N: Relevante empfohlene Maßnahmen im Rahmen der Best-Supportive-Care basierend auf der aktuellen S3-Leitlinie

Maßnahme	Symptom/Komplikation
Medikamentöse Therapien	
Nicht-opioide Analgetika	Schmerzen
Opioide	Dyspnoe, Schmerzen
Kortikosteroide	Dyspnoe, symptomatische Hirnmetastasen und Rückenmarkskompression, Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz
Bronchodilatoren	Dyspnoe
Benzodiazepine	Angst und Panikattacken, Dyspnoe
Antidepressiva	Depression, Angst, Schmerz
Laxanzien	Obstipation (insbesondere bei Opioidtherapie)
Bisphosphonate oder Denosumab	Knochenmetastasen, Hyperkalzämie
Levodropropizin oder Dihydrocodein	Husten
Metoclopramid	Übelkeit und Erbrechen
Antikonvulsiva	Krampfanfälle in Folge von Hirnmetastasen
Strahlentherapie	
palliative Strahlentherapie	tracheobronchiale Tumorobstruktion, Knochenmetastasen, Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression
Radionuklidtherapie	multiple schmerzhafte Knochenmetastasen
Interventionelle Verfahren	
Operation mit palliativer Zielsetzung	Pulmonale Abszedierungen, Exulcerationen, Pleurodese, Perikarfensterung, Rückenmarksdekompression, Stabilisierende Operationen der Wirbelsäule, Tumorendoprothetik, Stabilisierung der Röhrenknochen, PEG-Anlage, Pleurale Langzeitkatheter
Weitere Therapien	
Psychotherapie / psychoonkologische Betreuung	psychische Belastungen, Depression, Angst, Dyspnoe, Coping
Physiotherapie	Dyspnoe, eingeschränkte Lebensqualität
Sauerstofftherapie	Dyspnoe mit Nachweis einer Hypoxämie
Rehabilitation	Zustand nach Operation, nach Radiochemotherapie, ausgeprägte Folgestörungen

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf der aktuellen S3-Leitlinie (2)

GKV-Kosten von BSC im Anwendungsgebiet

Die Kosten der einzelnen in der voranstehenden Tabelle aufgeführten therapeutischen Maßnahmen für die GKV wurden anhand öffentlich verfügbarer Quellen (Arzneimittelverordnungsreport, InEK DRG (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus;

Diagnosebezogene Fallgruppen (Disease related Groups)-Browser, Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Vergütungsvereinbarung für die Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen, Massagen und medizinischer Bäder, Deutsche Rentenversicherung) geschätzt. Es wurde jeweils die aktuellste verfügbare Quelle verwendet (3-8).

Die Kosten der BSC können sich patientenindividuell stark unterscheiden. Zu der Verteilung der einzelnen BSC-Maßnahmen in der relevanten Population der NSCLC-Patienten in Deutschland liegen keine belastbaren Daten vor. Daher wurden in der nachfolgenden Betrachtung die maximalen Kosten der BSC abgeschätzt. Die real anfallenden Kosten für einen Patienten könnten im Versorgungsalltag somit zwischen 0 € und dem hier ermittelten Höchstbetrag liegen.

Kosten einer ambulanten medikamentösen Therapie wurden standardisiert auf 1 Jahr berechnet. Dafür wurden die Kosten pro Definiertes Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) für die relevanten Arzneimittelgruppen aus dem Arzneiverordnungs-Report (AVR) (7) betrachtet und mit 365 (Anzahl der Tage pro Jahr) multipliziert.

Um die obere Grenze der Kosten für die Strahlentherapie und interventionelle Verfahren abzubilden, wurden deren stationären Kosten betrachtet. Diese basieren auf Fallpauschalen (4) und sind generell mit weniger Annahmen verbunden als eine vergleichbare Darstellung ambulanter Kosten.

Kosten der Physiotherapie wurden jeweils für 12 Sitzungen, Kosten der Psychotherapie für 25 Sitzungen berechnet.

Kosten der Rehabilitation wurden auf Basis der Daten der Deutschen Rentenversicherung geschätzt. Dabei wurde auf die Gesamtkosten der stationären Rehabilitation und die Gesamtzahl der Fälle zurückgegriffen (3).

Die nachfolgende Tabelle listet die einzelnen Kosten der relevanten therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der BSC auf (vgl. Tabelle 3-O):

Tabelle 3-O: Kosten der empfohlenen BSC-Maßnahmen

Maßnahme	Kosten pro DDD / Tag / Sitzung /Maßnahme	Kosten pro Jahr / Gesamtkosten	Quelle	Kommentar
Medikamentöse Therapie (ambulante Kosten)				
Nichtopioide Analgetika	1,43 €	521,95 €	(7)	
Opioide	5,49 €	2.003,85 €		Mit den Verordnungszahlen gewichtete DDD-Kosten von Morphin, Buprenorphin, Fentanyl, Oxycodon und Hydromorphon aufgeführt
Kortikosteroide	0,44 €	160,60 €		Kosten für Dexamethason aufgeführt
Bronchodilatoren	1,70 €	620,50 €		Kosten für Anticholinergika aufgeführt
Benzodiazepine	0,68 €	248,20 €		Kosten für mittellang wirkende Tranquillantien aufgeführt
Antidepressiva	0,32 €	116,80 €		Kosten für Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren als die häufigsten Antidepressiva aufgeführt
Laxanzien	0,75 €	273,75 €		
Bisphosphonate oder Denosumab	1,38 €	502,81 €		Mit den Verordnungszahlen gewichtete DDD-Kosten von Bisphosphonaten und Denosumab
Levodropropizin oder Dihydrocodein	2,59 €	945,65 €		Mit den Verordnungszahlen gewichtete DDD-Kosten von Levodropropizin und Dihydrocodein
Metoclopramid	1,10 €	401,50 €		
Antikonvulsiva	0,77 €	281,05 €		Kosten für Valproinsäure aufgeführt
Strahlentherapie				
palliative Strahlentherapie	6.266,13 €	6.266,13 €	(5, 9-11)	Mit Fallzahlen gewichtete Kosten für E03Z, E08B und E08C
Radionuklidtherapie	2.189,00 €	2.189,00 €		Kosten einer stationären Radionuklidtherapie (E03Z) aufgeführt
Operative Verfahren				
Operation mit palliativer Zielsetzung	5.017,78 €	5.017,78 €	(5, 12-17)	Mit Fallzahlen gewichtete Kosten für E05A, E05B, E71A, E71B, E73A und E73B

Maßnahme	Kosten pro DDD / Tag / Sitzung /Maßnahme	Kosten pro Jahr / Gesamtkosten	Quelle	Kommentar
Weitere Therapien				
Psychotherapie / psychoonkologische Betreuung	84,13 €	2.103,25 €	(18)	Berechnet für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (Kurzzeittherapie, Einzelbehandlung) (EBM-Ziffer 35200) und die maximale Anzahl von 25 Sitzungen
Physiotherapie	63,05 €	756,60 €	(8)	Berechnet für die maximale Anzahl von jeweils 12 Behandlungen (Massage, Atemgymnastik und Inhalation; Positionsnummer X0106, 20702 und X1801))
Sauerstofftherapie	398,00 €	398,00 €	(19)	Kosten für eine Sauerstoffflasche für medizinischen Sauerstoff (50 l) aufgeführt
Rehabilitation	121,21 €	3.636,20 €	(3)	Durchschnittliche Kosten einer stationären Rehabilitation (indikationsunspezifisch) aufgeführt
Summe		26.443,62 €		
DDD = Definierte Tagesdosis; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab				

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf den angegebenen Quellen

Werden die in der Tabelle 3-O aufgelisteten Kosten der einzelnen therapeutischen Maßnahmen aufsummiert, ergibt sich ein Betrag in Höhe von ca. 26.400 € (26.443,62 €) pro Patient und Jahr, der eine Obergrenze der Kosten der BSC für die in diesem Dossier betrachtete Patientenpopulation darstellt. Werden die Kosten für die stationäre Palliativbehandlung und/oder die Behandlung in der Terminalphase zusätzlich berücksichtigt, erhöhen sich die Gesamtkosten um ca. 400 € pro Patient und Tag entsprechend (20).

Die hier geschätzten Kosten weisen die gleiche Größenordnung auf wie die in einer anderen Untersuchung ermittelten Kosten (21): Eine Analyse der Verordnungen für BSC im Rahmen einer RCT ergab jährliche Kosten pro Patient in Höhe von 17.531 €, die Analyse eines NSCLC-Registers mit 193 Patienten resultierte in den jährlichen Kosten pro Patient in Höhe von 28.070 €. Diese für Deutschland ermittelten Werte wurden mit drei durch eine Literaturrecherche identifizierte Studien zu UK und Nordamerika ergänzt. In der Gesamtschau betragen die durchschnittlichen BSC-Kosten pro Patient und Jahr 27.864 € (21). Dieses Ergebnis zeigt eine gute Verträglichkeit mit den in dem vorliegenden Dossier geschätzten Kosten der BSC.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Nivolumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Nivolumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Nivolumab BMS (22). Die für Erwachsene empfohlene Dosis von Nivolumab BMS beträgt 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle zwei Wochen. Für die Berechnung ergibt sich daraus ein Behandlungstag pro Zyklus. Die Behandlung soll solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird. Eine Dosisescalation oder –reduktion wird nicht empfohlen. Eine Dosisverschiebung oder –unterbrechung kann aufgrund der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich werden (22).

Für die Berechnung wird von einer unveränderten Dosierung nach dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. Eine Maximaldauer für die Behandlung wird nicht angegeben, daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 26 Zyklen pro Jahr angenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Docetaxel

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Docetaxel entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von DOCETAXEL ACCORD[®]. Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC wird laut Fachinformation nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie die Gabe von Docetaxel als Monotherapie in der Dosierung von 75 mg/m² KOF in einer Infusion alle drei Wochen empfohlen (23). Das entspricht einem Behandlungstag pro Zyklus für die Berechnung. Die Fachinformation enthält keine Angabe zur Dauer der Behandlung (23).

Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen entspricht.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Zyklen: alle 2 Wochen 1-mal 3 mg/kg KG parenteral	26
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1-mal 75 mg/m ² KOF parenteral	17
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	26	240 mg (1 x Nivolumab BMS 40 mg Durchstechflasche plus 2 x Nivolumab BMS 100 mg Durchstechflasche)	Keine DDD festgesetzt (26 Durchstechflaschen à 40 mg + 52 Durchstechflaschen à 100 mg)
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	17	160 mg (1 x DOCETAXEL ACCORD 160 mg Durchstechflasche)	423 DDD (DDD Docetaxel 6,43 mg P; 17 Durchstechflaschen à 160 mg)

DDD = Definierte Tagesdosis; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet (24). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 76,3 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois (25) die durchschnittliche Körperoberfläche mit 1,89 m² berechnet:

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

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

Alle Angaben zu DDD-Festlegungen wurden der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) entnommen (26).

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen (27).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

Nivolumab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation von Nivolumab BMS alle zwei Wochen in der Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht infundiert (22). Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg (24) errechnet sich eine Dosis von je 228,9 mg, für die je Behandlungstag eine Durchstechflasche zu 40 mg und zwei Durchstechflaschen zu 100 mg einzusetzen sind. Die Packungen enthalten jeweils eine Durchstechflasche. Für Nivolumab wurde bisher weder auf Ebene der WHO noch in der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung des DIMDI eine DDD festgesetzt (26).

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26 Durchstechflaschen zu 40 mg plus 52 Durchstechflaschen zu 100 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel

Docetaxel wird laut Fachinformation alle drei Wochen als einstündige Infusion verabreicht. In der Monotherapie nach Versagen einer vorausgegangenen, Platin-haltigen Chemotherapie wird die Gabe von 75 mg/m² Körperoberfläche empfohlen (23).

Aus der Dosisvorgabe von 75 mg/m² KOF errechnet sich eine benötigte Dosis von 141,75 mg Docetaxel, wenn die durchschnittliche KOF von 1,89 m² eingesetzt wird, die auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung (24) und der Berechnung nach Du Bois & Du Bois (25) basiert.

Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche zu 160 mg Docetaxel einzusetzen.

Die DDD für Docetaxel wurde auf 6,43 mg parenteral festgesetzt (26).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt bei 423 DDD, entsprechend 17 Durchstechflaschen à 160 mg.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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
Nivolumab (Nivolumab BMS 40 mg 1 Durchstechflasche, Nivolumab BMS 100 mg 1 Durchstechflasche)	731,65 €[4 ml= 40 mg] 1.803,94 €[10 ml = 100 mg]	689,98 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 39,90 € ⁽²⁾] 1.702,42 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 99,75 € ⁽²⁾]
Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD 160 mg/8 ml 1 Durchstechflasche)	1.396,73 €[8 ml = 160 mg]	1.329,20 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 65,76 € ⁽²⁾]
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; SGB = Sozialgesetzbuch (1) Rabatt nach § 130 Abs.1 SGB V. (2) Rabatt nach § 130a SGB V. Stand Lauer-Taxe: 01.06.2015 und für Nivolumab BMS nach aktuellen Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.		

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

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 01.06.2015 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO® InfoSystem) der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

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

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

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

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Die Berechnung der Kosten von Nivolumab wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination von Nivolumab BMS 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche) und Nivolumab BMS 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche) mit den vom pharmazeutischen Unternehmer aktuell für die Lauer-Taxe vorgesehenen Apothekenabgabepreisen vorgenommen (28).

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 689,98 € für eine Packung Nivolumab BMS 10 mg/ml 4 ml und 1.702,42 € für eine Packung Nivolumab BMS 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche). Die Arzneimittelpreise von Nivolumab BMS sind identisch mit den Preisen des ebenfalls auf dem Markt befindlichen Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab), welches zur Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms seit 19. Juni 2015 in Monotherapie zugelassen ist (29, 30).

Angaben zu den Kosten von Docetaxel

Für die berechnete erforderliche Dosis Docetaxel ist eine Durchstechflasche zu 160 mg erforderlich. Zum aktuellen Stand der Lauer-Taxe ist zur weiteren Berechnung die Packung mit einer Durchstechflasche DOCETAXEL ACCORD 160 mg/8 ml mit GKV-Kosten von

1.329,20 Euro nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe als preisgünstigste ausgewählt worden (31).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	26	1.846,00
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1	17	1.377,00

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert (u.a. (32-34)).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

„Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zuberei-

tungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.“ ((32-34))

Die Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe wurde zum 01.01.2015 geändert (35, 36). Die pauschalen Zuschläge sind nun wie folgt abzurechnen: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig.“

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

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

Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Begleitmedikation ⁽¹⁾ : Dexamethason 2x8 mg/Tag, oral	3	51
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				
(1) Begleitmedikation lt. Fachinformation DOCETAXEL ACCORD Stand 07.2014.				

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

Für die Therapie mit Docetaxel wird eine Begleitmedikation mit einem oralen Kortikosteroid in der in der Fachinformation (23) beispielhaft genannten Form von Dexamethason 16 mg pro Tag (8 mg 2-mal täglich) über 3 Tage zusätzlich in die Berechnung eingebracht. Auf Grundlage der standardisierten Berechnung über ein Jahr mit gleichbleibenden Therapiezyklen ergeben sich pro Patient pro Jahr 51 Behandlungstage mit einer Dexamethason-Begleittherapie.

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt (37, 38).

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Docetaxel Begleitmedikation Dexamethason 2x8 mg/Tag, oral ⁽¹⁾	114,68 €
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung	
(1) DEXA-CT 100 Tabletten zu 8 mg: Apothekenverkaufspreis 123,05 € Festbetrag 123,07 €(Stand Lauer-Taxe: 01.06.2015), GKV-Kosten 112,44 €	

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

Es wurden jeweils die mit aktuellem Stand der Lauer-Taxe (Stand: 01.06.2015) preisgünstigsten therapiegerechten Packungsgrößen ausgewählt und die der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte entstehenden Kosten berechnet (39).

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Docetaxel Begleitmedikation: Dexamethason 2x8 mg/Tag, oral	114,68 €	423.054,52 €- 601.496,60 €
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ⁽¹⁾	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-geeignete Patienten</i>	108.311,32 € (106.465,32 € + 1.846,00 €)	399.560.459,50 €- 568.092.873,40 €
	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-ungeeignete Patienten</i>		58.704.735,44 €- 83.508.027,72 €
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-geeignete Patienten</i>	24.088,08 € (22.596,40 € + 1.377,00 € + 114,68 €)	88.860.927,12 €- 126.341.979,60 €
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-ungeeignete Patienten</i>	0 €- 26.443,62 €	0 €- 20.388.028,38 €
BSC = Best-Supportive-Care; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			
(1) Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung der Infusionslösung + Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen; jeweils pro Patient und Jahr			
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

In den letzten Jahren wurden neue Therapieoptionen für das NSCLC im fortgeschrittenen Stadium entwickelt, allerdings nicht im hier zugrunde liegenden Anwendungsgebiet. Für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen stehen seit einiger Zeit unterschiedliche EGFR Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung, bei Nachweis einer ALK-Translokation können Patienten nach Vorbehandlung mit der Substanz Crizotinib auch das nun zugelassene Ceritinib erhalten. Wie bereits dargestellt kommen EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie allerdings nur selten vor. Das seit 2014 zugelassene Nintedanib in Kombination mit Docetaxel ist auf die Behandlung von vorbehandelten Patienten mit Adenokarzinom beschränkt, also nicht im Plattenepithelkarzinom zugelassen.

Mit Nivolumab steht für Patienten im Anwendungsgebiet nun erstmalig eine neue Substanz zur Verfügung, die sowohl im Endpunkt Überleben als auch bei der Verträglichkeit Docetaxel, dem bisherigen Standard im Anwendungsgebiet, überlegen ist. Vor dem Hintergrund der klinischen Daten von Nivolumab kann davon ausgegangen werden, dass mit der Zulassung ein Großteil der Docetaxel-geeigneten Patienten Nivolumab erhalten wird, ebenso wie ein Teil der Patienten, die bislang zwar Docetaxel-ungeeignet waren, bei denen Nivolumab aber eingesetzt werden kann, beispielsweise aufgrund der besseren Verträglichkeit. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass der künftige Einsatz von Nivolumab durch die individuelle Patientenkonstitution und –präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Dazu liegen keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Ferner werden weitere Zulassungen für vorbehandelte Patienten mit einem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie erwartet. Auch aufgrund dieser Dynamik sind Aussagen über die Entwicklung der Versorgungsanteile von Nivolumab sowohl bei Docetaxel-geeigneten als auch bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

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

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

Die Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet erfolgt symptomorientiert palliativ sowie abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten (1).

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

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

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

Kontraindikationen

In der Fachinformation von Nivolumab ist als Kontraindikation „Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“ angegeben (22). Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nivolumab erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab konnten bislang ausschließlich innerhalb der Zulassungsstudien gewonnen werden. Eine Übersicht der Abbruchraten ist der Tabelle 3-Q zu entnehmen.

Tabelle 3-Q: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab

Studie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Therapieabbruch unter Nivolumab wegen UE
CA209-017	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	10,7 % (14/131) ⁽¹⁾
NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)		
(1) Quelle (40)		

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom G-BA definierte ZVT Docetaxel ist gemäß aktueller Leitlinien eine Therapieoption für bereits vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (2). Chemotherapien wie Docetaxel gehen mit vergleichsweise hoher Toxizität einher, die den Einsatz in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patienten limitieren.

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, wurde BSC als ZVT bestimmt.

Unter BSC sind Behandlungen zu verstehen, die auf Symptomlinderung und Erhalt der Lebensqualität abzielen. Es ist davon auszugehen, dass die Patientenpopulation derzeit in diesem Sinne individuell mit BSC versorgt wird.

Vor dem Hintergrund der klinischen Daten von Nivolumab kann davon ausgegangen werden, dass mit der Zulassung ein Großteil der Docetaxel-geeigneten Patienten Nivolumab erhalten wird, ebenso wie ein Teil der Patienten, die bislang zwar Docetaxel-ungeeignet waren, bei denen Nivolumab aber eingesetzt werden kann, beispielsweise aufgrund der besseren Verträglichkeit. Die Entscheidung bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten wird sich also an der Frage ausrichten, ob diese Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen. Bei Patienten mit ausgesprochen schlechtem Allgemeinzustand wird vermutlich von der Einleitung einer Immuntherapie mit Nivolumab überwiegend abgesehen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

Nach den Daten des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2013 in Deutschland 189.882 Patienten mit Lungenkarzinom in Krankenhäusern diagnostiziert: 393 mit der ICD-10 C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) und 189.489 mit ICD-10 C34 (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge). Dabei ist zu beachten, dass bei mehrfach im Jahr vollstationär behandelten Patienten und Patientinnen für jeden Krankenhausaufenthalt ein vollständiger Datensatz erstellt wird (41).

Bei Neubildungen der Atmungsorgane sind drei DRGs vorgesehen, vgl. Tabelle 3-R.

Tabelle 3-R: DRG bei Neubildungen der Atmungsorgane

DRG	Bezeichnung	Mittlere Verweildauer (Tage)
E71A	Neubildungen der Atmungsorgane, mehr als ein Belegungstag mit äußerst schweren CC	11,4
E71B	Neubildungen der Atmungsorgane, ohne äußerst schwere CC oder ein Belegungstag, mit Bronchoskopie oder bestimmter Lungenbiopsie	6,8
E71C	Neubildungen der Atmungsorgane, ohne äußerst schwere CC oder ein Belegungstag, ohne Bronchoskopie, ohne bestimmte Lungenbiopsie	4,6
CC = Komplikationen; DRG = Diagnosebezogene Fallgruppe		

Quelle: (4)

Für das Jahr 2013 wurden 124.041 Fallpauschalen für die DRG E71B bei vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern abgerechnet. Die Erhebung erstreckt sich auf alle Krankenhäuser, die nach dem DRG-Vergütungssystem abrechnen und dem Anwendungsbereich des § 1 KHEntgG unterliegen. E71B befindet sich damit auf Platz 20 der am häufigsten abgerechneten Fallpauschalen in Krankenhäusern (42).

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

Derzeit liegt für Nivolumab ein Status 2 für eine Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) vor, d.h. ein zusätzliches Budget für den stationären Einsatz der Substanz kann derzeit mit den Kostenträgern nicht vereinbart werden. Eine evtl. abweichende Beurteilung durch das InEK für 2016 bleibt abzuwarten. Da die Kosten von Nivolumab in den derzeitigen DRGs nicht abgebildet sind, wird der Einsatz bei stationär aufgenommenen Patienten zunächst auf Einzelfälle beschränkt bleiben.

Insgesamt betrachtet liegen keine Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet von Nivolumab vor, so dass es derzeit nicht möglich ist, nach den Versorgungsbereichen ambulant und stationär zu differenzieren.

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

Aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab bei Patienten im

Anwendungsgebiet B wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verwaltungsdaten beschreiben lassen. Es ist allerdings davon auszugehen, dass vor dem Hintergrund der klinischen Daten von Nivolumab ein Großteil der durch die Zulassung umfassten Patienten Nivolumab erhalten wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die empfohlenen Maßnahmen für BSC basieren auf der aktuellen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Die Kosten für die BSC-Maßnahmen wurden anhand öffentlich verfügbarer Quellen (Arzneimittelverordnungsreport, InEK DRG-Browser, Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Vergütungsvereinbarung für die Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen, Massagen und medizinischer Bäder, Deutsche Rentenversicherung, Klippert Medizintechnik (Kosten für eine Sauerstoffflasche) und eines aktuellen Artikels der Ärztezeitung) geschätzt und mit einer aktuellen Publikation (Schmidt et al., 2014) verglichen.

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den aktuellen Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen sowie der aktuellen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem). Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die

Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“. Alle Angaben zu DDD-Festlegungen wurden dem amtlichen ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr 2015 des DIMDI entnommen. Die durchschnittliche Körperoberfläche, die für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung.

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung einbezogen.

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden der aktuellen nationalen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (Version 2010), der Fachinformation zu Nivolumab sowie dem Abschnitt 4.3.1.3.1.5 von Modul 4 B entnommen. Informationen zum ambulanten und stationären Versorgungsbereich wurden aus Publikationen des Statistischen Bundesamts zu Krankenhäusern und dem aktuellen Fallpauschalenkatalog entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-063 Nivolumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Schreiben vom 16.07.2015. 2015.
2. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie. 2010;64 Suppl 2:e1-164. Epub 2010/03/23. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.
3. Deutsche Rentenversicherung Bund. Rehabilitation 2013. Statistik der Deutschen Rentenversicherung Rehabilitation. Band 199. 2014. Adresse: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/Allgemein/de/Inhalt/6_Wir_ueber_uns/03_fakten_und_zahlen/03_statistiken/02_statistikpublikationen/21_statistikband_reha_2013.pdf?__blob=publicationFile&v=11. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.
4. InEK. Fallpauschalen-Katalog; G-DRG-Version 2015; Stand: 23.09.2014; InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. 2015. Adresse: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2015. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.
5. InEK. G-DRG-Report-Browser 2013/2015; InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. 2015. Adresse: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-

- Systems und Report Browser/Report-Browser 2013 2015. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2015. Adresse: http://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.
 7. Schwabe U, Paffrath DH. Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
 8. vdek. Vergütungsvereinbarung gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen, Massagen und medizinischer Bäder gültig ab 01.03.2015 für die Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Bremen, Hamburg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Schleswig-Holstein; zwischen dem Bundesverband selbständiger Physiotherapeuten – IFK e. V., Bochum, der Vereinigung der selbständigen Krankengymnasten (VSK) e. V., Berlin, den Landesverbänden des VDB – Physiotherapieverbandes, Berufs- und Wirtschaftsverbandes der Selbständigen in der Physiotherapie e. V., Bonn, den Landesverbänden des Deutschen Verbandes für Physiotherapie (ZVK) e. V., Köln dem Verband Physikalische Therapie – Vereinigung für die physiotherapeutischen Berufe (VPT) e. V., Hamburg - einerseits - und den nachfolgend benannten Ersatzkassen BARMER GEK, Techniker Krankenkasse (TK), DAK-Gesundheit, Kaufmännische Krankenkasse - KKH, HEK -Hanseatische Krankenkasse, Handelskrankenkasse (hkk), gemeinsamer Bevollmächtigter mit Abschlussbefugnis Verband der Ersatzkassen e.V. (vdek) - andererseits-. 2015. Adresse: http://www.vdek.com/vertragspartner/heilmittel/rahmenvertrag/jcr_content/par/download_18/file.res/Verg%C3%BCtungsvereinbarung_Ost_2015_UF.pdf. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.
 9. InEK. G-DRG-Report-Browser 2013/2015; InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; E03Z: Brachytherapie oder Therapie mit offenen Nukliden bei Krankheiten und Störungen der Atmungsorgane, mehr als ein Belegungstag. 2015. Adresse: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report_Browser/Report-Browser_2013_2015. Aufgerufen am: 03. August 2015.
 10. InEK. G-DRG-Report-Browser 2013/2015; InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; E08B: Strahlentherapie bei Krankheiten und Störungen der Atmungsorgane, ohne operativen Eingriff oder Beatmung > 24 Stunden, mehr als ein Belegungstag, mehr als 9 Bestrahlungen. 2015. Adresse: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report_Browser/Report-Browser_2013_2015. Aufgerufen am: 03. August 2015.
 11. InEK. G-DRG-Report-Browser 2013/2015; InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; E08C: Strahlentherapie bei Krankheiten und Störungen der Atmungsorgane, ohne operativen Eingriff oder Beatmung > 24 Stunden, mehr als ein Belegungstag, weniger als 10 Bestrahlungen. 2015. Adresse: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report_Browser/Report-Browser_2013_2015. Aufgerufen am: 03. August 2015.

12. InEK. G-DRG-Report-Browser 2013/2015; InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; E05A: Andere große Eingriffe am Thorax mit äußerst schweren CC. 2015. Adresse: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report_Browser/Report-Browser_2013_2015. Aufgerufen am: 03. August 2015.
13. InEK. G-DRG-Report-Browser 2013/2015; InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; E05B: Andere große Eingriffe am Thorax ohne äußerst schwere CC. bei bösartiger Neubildung. 2015. Adresse: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report_Browser/Report-Browser_2013_2015. Aufgerufen am: 03. August 2015.
14. InEK. G-DRG-Report-Browser 2013/2015; InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; E71A: Neubildungen der Atmungsorgane, mehr als ein Belegungstag mit äußerst schweren CC. 2015. Adresse: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report_Browser/Report-Browser_2013_2015. Aufgerufen am: 03. August 2015.
15. InEK. G-DRG-Report-Browser 2013/2015; InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; E71B: Neubildungen der Atmungsorgane, ohne äußerst schwere CC oder ein Belegungstag, mit Bronchoskopie oder bestimmter Lungenbiopsie. 2015. Adresse: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report_Browser/Report-Browser_2013_2015. Aufgerufen am: 03. August 2015.
16. InEK. G-DRG-Report-Browser 2013/2015; InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; E73A: Pleuraerguss mit äußerst schweren CC. 2015. Adresse: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report_Browser/Report-Browser_2013_2015. Aufgerufen am: 03. August 2015.
17. InEK. G-DRG-Report-Browser 2013/2015; InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; E73B: Pleuraerguss ohne äußerst schwere CC. 2015. Adresse: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report_Browser/Report-Browser_2013_2015. Aufgerufen am: 03. August 2015.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des EBM; EBM in der Fassung mit Wirkung vom 01. Juli 2015; EBM Suche Abrechnungsziffer 35200 Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (Kurzzeittherapie, Einzelbehandlung) 2015. Adresse: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.
19. Klippert Medizintechnik. Sauerstoff-Flaschen; Übersicht, Informationen; Preise. 2015. Adresse: <http://www.klippert-medizintechnik.de/rund-um-den-sauerstoff/sauerstoff-flaschen-zubehoer/sauerstoff-flaschen.html>. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.
20. Ärztezeitung. Stationäre Palliativversorgung. Rausholen, was rauszuholen ist? Ärztezeitung [Internet]. 2015; 29.05.2015. Adresse:

- http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/sterbehilfe_begleitung/default.aspx?s_id=883327. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.
21. Schmidt U, Lipp R, Drechsler M. Cost of Best Supportive Care for Non-Small Cell Lung Cancer Patients – A German Perspective; ISPOR 19th Annual International Meeting Research Abstracts; May 31-June 4, 2014; Montréal, QC, Canada, Research Podium Abstracts, Research Poster Abstracts. Value in Health [Internet]. 2014; 17(7):[A629 p.]. Adresse: http://www.ispor.org/publications/value/VIH_17-3_final.pdf. Aufgerufen am: 23. Juli 2015.
 22. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juli 2015.
 23. Accord. Fachinformation. DOCETAXEL ACCORD. Stand: Juli 2014. Adresse: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/FI_DocetaxelAccord_MR_14.7.2014.pdf. Aufgerufen am: 22. Juli 2015.
 24. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. 2013. Erschienen am 5. November 2014. Artikelnummer: 5239003139004. 2014. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Rauchgewohnheiten5239004139004.pdf;jsessionid=F69938C97E1CFD808EABCF2C2EA24937.cae3?_blob=publicationFile. Aufgerufen am: 28. Juli 2015.
 25. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
 26. DIMDI - WIdO Wissenschaftliches Institut der AOK. Amtlicher ATC-Index 2015; Stand 01. Januar 2015. 2015. Adresse: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html. Aufgerufen am: 06. August 2015.
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. 19. April 2012.
 28. IFA GmbH. Auftragsbestätigung Meldung NIVOLUMAB BMS 10MG/ML zum 15.08.2015, Preisinformationen; Informationsstelle für Arzneyspezialitäten. 2015.
 29. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info OPDIVO 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 4 ml; Stand: 15.07.2015. 2015. Adresse: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>. Aufgerufen am: 29. Juli 2015.
 30. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info OPDIVO 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 10 ml; Stand: 15.07.2015. 2015. Adresse: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>. Aufgerufen am: 29. Juli 2015.
 31. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info DOCETAXEL ACCORD 160 mg/8 ml Infusionslsg.-Konz.; Stand: 01.06.2015. 2015. Adresse: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>. Aufgerufen am: 04. Juni 2015.
 32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab. 04. Dezember 2014.
 33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse

- über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin. 19. Juni 2014.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Radium-223-dichlorid. 19. Juni 2014.
 35. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Hilfstaxe Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. 01. Januar 2015.
 36. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). 01. Oktober 2009.
 37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Vom 2. Mai 2013. 2013. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Vom 8. Mai 2014. 2014. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 39. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info DEXA-CT 8 mg Tabletten; Stand: 01.06.2015. 2015. Adresse: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>. Aufgerufen am: 04. Juni 2015.
 40. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Final Clinical Study Report for Study CA209017; AN OPEN-LABEL RANDOMIZED PHASE III TRIAL OF BMS-936558 (NIVOLUMAB) VERSUS DOCETAXEL IN PREVIOUSLY TREATED ADVANCED OR METASTATIC SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC); Report Date 26.02.2015. 2015.
 41. Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). 2013; Fachserie 12 Reihe 6.2.1; Erschienen am 10.02.2015. Artikelnummer: 2120621137004. 2015. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621137004.pdf?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 29. Juli 2015.
 42. Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. 2013. Fachserie 12 Reihe 6.4. Erschienen am 22. Oktober 2014, korrigiert am 11.03.2015. Artikelnummer: 2120640137004. 2014. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/FallpauschalenKrankenhaus2120640137004.pdf?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 10. August 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Nivolumab (1, 2).

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis Nivolumab BMS beträgt 3 mg/kg Körpergewicht, die alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 1 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Nivolumab BMS		
Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Nivolumab BMS 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	Nivolumab BMS dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2 oder 3	Nivolumab BMS aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Nivolumab BMS dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Nivolumab BMS aufschieben, bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Nivolumab BMS dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Nivolumab BMS aufschieben, bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Nivolumab BMS dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Endokrinopathien (einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz und Diabetes)	Nivolumab BMS aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit Nivolumab BMS sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^a fortgeführt werden, solange keine Symptome auftreten
Immunvermittelter Hautausschlag	Hautausschlag Grad 3	Dosis aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4	Nivolumab BMS dauerhaft absetzen
Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).		
^a Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.		

Nivolumab BMS sollte auch dauerhaft abgesetzt werden bei immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation (siehe Abschnitt 4.4) persistieren, oder wenn die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann.

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

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Daten von Patienten ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Nivolumab BMS darf nur intravenös verabreicht werden. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm verabreicht werden.

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

Die erforderliche Gesamtdosis Nivolumab BMS 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 bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml verdünnt infundiert werden.

Für Anweisungen zur 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

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

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und die Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, sollte die Therapie mit Corticosteroiden nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz

Anwendung von Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

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

Nivolumab muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Pneumonitiden oder interstitielle Lungenerkrankungen, auch mit tödlichem Verlauf, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Zeichen und Symptome einer Pneumonitis wie beispielsweise radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige Dichteanhebung, fleckige Infiltrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sollten ausgeschlossen werden.

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

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

Immunvermittelte Kolitis

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

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

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab 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 Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, muss Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden.

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

Immunvermittelte Hepatitis

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Hepatitiden beobachtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

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

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

Immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Nephritiden oder Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis und 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 dauerhaft abgesetzt und es sollte mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei symptomatischer Hypothyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Methimazol begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab

nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewendet wird.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz, sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewendet wird.

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

Bei symptomatischem Diabetes mellitus sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie angewendet wird.

Immunvermittelter Hautausschlag

Unter Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Hautausschläge beobachtet, die immunvermittelt sein können (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab sollte bei Hautausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Hautausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwerer Hautausschlag sollte mit hochdosierten Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent behandelt werden.

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1% der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Hypophyseninsuffizienz und myasthenisches Syndrom.

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

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien wurden schwere Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere Infusionsreaktion auftritt, muss die Nivolumab-Infusion abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Nivolumab unter engmaschiger Überwachung erhalten.

Spezielle Patientenpopulationen

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder einer Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten hatten, waren von den klinischen Studien bei NSCLC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten

sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Patienten mit natriumarmer/kochsalzreicher Diät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

Patientenkarte

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Arten von Wechselwirkungen

Systemische Immunsuppression

Vor Beginn der Nivolumab-Behandlung sollte die Anwendung systemischer Corticosteroide und anderer Immunsuppressiva wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Nivolumab-Behandlung jedoch können systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass eine systemische Immunsuppression 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 BMS anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch ausgeschieden werden können, 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

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es unwahrscheinlich, dass Nivolumab die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen

werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[...]

4.9 Überdosierung

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

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat

Natriumchlorid

Mannitol (E421)

Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)

Polysorbat 80

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. Nivolumab BMS sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Nach dem Öffnen:

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

Nach der Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung wurde die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Nivolumab BMS-Lösung unter lichtgeschützter Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C für 24 Stunden nachgewiesen, davon maximal 4 Stunden bei 20°C-25°C und Raumbeleuchtung (dieser 4-Stunden-Zeitraum sollte die Zeitdauer für die Anwendung des Arzneimittels beinhalten).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach 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.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

Die verordnete Dosis für den Patienten wird in mg/kg Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche Nivolumab BMS-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Die Gesamtdosis Nivolumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg x die empfohlene Dosis in mg/kg.
- Das Volumen des Nivolumab BMS-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des Nivolumab BMS-Konzentrats beträgt 10 mg/ml).

Zubereitung der Infusion

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung. Die Infusion sollte unter Standard-Vorsichtsmaßnahmen für den sicheren Umgang mit intravenösen Agenzien unter einem Abzug mit Laminarströmung oder einer Sicherheitswerkbank zubereitet werden.

Nivolumab BMS kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml. Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen. Um das Nivolumab BMS-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 Nivolumab BMS-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. Nivolumab BMS-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die wenige helle Schwebstoffe enthalten kann.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge Nivolumab BMS-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. Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

Anwendung

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

Verabreichen Sie die Nivolumab BMS-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten.

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

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

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

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

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“ (2)

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

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

3.4.2 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“ wird darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss (2).

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

„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen 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) vor.“ (2)

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

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

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

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

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

„Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten 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).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Nivolumab BMS muss sich der Zulassungsinhaber in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde hinsichtlich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und jeglicher anderen Aspekte des Programms abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, ein Bewusstsein für die mit der Anwendung von Nivolumab BMS verbundenen, potenziellen immunvermittelten Nebenwirkungen zu schaffen und dafür, wie diese zu behandeln sind und die Patienten bzw. deren Betreuer hinsichtlich der Anzeichen und Symptome zur frühzeitigen Erkennung dieser Nebenwirkungen zu sensibilisieren.

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Nivolumab BMS vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie Nivolumab BMS verschreiben bzw. anwenden werden, mit folgenden Schulungsmaterialien versorgt werden oder Zugang dazu erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenkarte“ (2)

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte (3) und eine Patientenkarte (4) erstellt wurden. Einzelheiten sind im folgenden Abschnitt 3.4.4 beschrieben.

„Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss aktualisierte OS-Daten für die Studie CA209017 vorlegen: Eine randomisierte Phase-III-Studie mit Nivolumab versus Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, bei denen es während oder nach einer Vorbehandlung mit einer Zweifachchemotherapie auf Platinbasis zu einer Progression kam.	Die aktualisierten Daten sind bis zum 31. Dezember 2015 vorzulegen

Beschreibung	Fällig am
<p>2. Die Untersuchungen zur Verwendbarkeit von Biomarkern für die Einschätzung der Wirksamkeit von Nivolumab sind fortzuführen, insbesondere:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fortführung der Untersuchung zur Bestimmung des optimalen Grenzwerts des positiven PD-L1-Status basierend auf der derzeit angewendeten Assay-Methode, um dessen Nutzen für die Voraussage einer Wirksamkeit von Nivolumab herauszufinden. Diese Analysen werden in den Studien CA 209037 und CA209066 bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom durchgeführt. 2. Weitergehende Untersuchung der Eignung anderer Biomarker außer dem PD-L1-Expressionsstatus auf Tumorzellmembranlevel durch IHC (z.B. andere Methoden/Assays und damit verbundene Grenzwerte, die sich als empfindlicher und spezifischer erweisen könnten, um das Ansprechen auf eine Behandlung voraussagen zu können, basierend auf PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrierenden Lymphozyten mit Messung der CD8+T-Dichte, RNA-Signatur, etc.) zur Voraussage einer Wirksamkeit von Nivolumab. Diese zusätzlichen Biomarkeranalysen kommen im Rahmen der Studien CA209-038 und CA209-066 vor. 3. Weitergehende Untersuchung nach Markteinführung zur Interaktion zwischen PDL-1- und PDL-2-Expression in Phase I (CA209009, CA209038 und CA209064). 4. Weitergehende Untersuchung der assoziativen Analysen zwischen PDL-1- und PDL-2-Expression, die in der Studie CA209-066 durchgeführt werden. 5. Weitergehende Untersuchung nach Markteinführung zu einer möglichen Änderung des PD-L1-Status des Tumors während der Behandlung und/oder einer Tumorprogression in den Studien CA209-009, CA209-038 und CA209-064. 	<p>30. September 2015</p> <p>30. September 2017</p> <p>31. März 2017</p> <p>31. Dezember 2017</p> <p>30. September 2017</p>

Die Ergebnisse der Post Authorisation Efficacy Study (PAES) CA209-017, die Ende 2015 vorliegen werden, sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT Docetaxel abzuleiten. Die Gründe werden im Folgenden ausgeführt.

Bei PAES CA209-017 handelt es sich um die Extensionsphase der vorzeitig beendeten randomisierten Phase-III-Studie CA209-017 von Nivolumab versus Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie.

Hintergrund für die vorzeitige Beendigung der Studie war die Bewertung der formalen Interimsanalyse mit dem Datenschnitt vom 15. Dezember 2014 durch das Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee, DMC) am 10. Januar 2015. Der Datenschnitt vom 15. Dezember 2014 zeigte für Nivolumab einen signifikanten Vorteil in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) im Vergleich zu Docetaxel. Aufgrund dessen wurde das Studienprotokoll am 26. Januar 2015 dahingehend geändert, Patienten nach Beendigung ihrer Docetaxel-Behandlung zu erlauben, anschließend

Nivolumab im Rahmen einer offenen Extensionsphase zu erhalten. Der klinische Studienbericht und die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die Phase der Studie CA209-017 im Zeitraum vom 16. Oktober 2012 bis 17. November 2014. Somit sind keine Patienten mit Cross-over von Docetaxel zu Nivolumab in den Daten und Ergebnissen enthalten, die in Abschnitt 4.3.1.3.2 von Modul 4 B präsentiert und zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT Docetaxel herangezogen werden (Abschnitt 4.4.2.2 in Modul 4 B). Es handelt es sich um den letzten unverzerrten Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur ZVT Docetaxel.

Im Rahmen von PAES bedeutet die aktualisierte Auswertung der OS-Daten für die Studie CA209-017 jedoch die Berücksichtigung der Patienten mit Cross-over von Docetaxel zu Nivolumab während der offenen Extensionsphase und damit eine hohe Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab. Denn letztendlich wird dadurch eine gemischte Patientenpopulation (Patienten mit Nivolumab sowie Patienten mit Sequenztherapie Docetaxel => Nivolumab nach Progress) mit der Docetaxel-Population verglichen. Je mehr Cross-over-Patienten im Zeitverlauf in den Nivolumab-Arm wechseln, desto höher wird die Verzerrung der Studienergebnisse. Diese Konstellation erlaubt daher keine unverzerrte Auswertung und eignet sich folglich nicht zur Nutzenableitung von Nivolumab im Vergleich zur ZVT Docetaxel. Eine identische Problematik bestand bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch Cross-over von Dacarbazin zu Vemurafenib (5).

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bestätigte den RMP in der Version 1.2, in dem BMS die vom Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) zum RMP der Version 1.1 vorgeschlagenen Änderungen implementiert hat (6).

In der im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlichten Zusammenfassung des EU-RMP werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben (7):

Wichtige identifizierte Risiken sind immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis oder renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathie, immunvermittelter Hautausschlag, andere immunvermittelte Nebenwirkungen und diverse infusionsbedingte Reaktionen.

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität und Immunogenität genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden die Patientengruppen der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren, Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen sowie diejenigen, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, aufgeführt (7).

Neben den routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen in Form der Gebrauchs- und Fachinformation werden aufgrund der immunvermittelten Risiken als zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen entsprechendes Schulungsmaterial für Ärzte und eine Patientenkarte genannt (7).

Die Zusammenfassung des EU-RMP im EPAR enthält zudem eine Übersicht der nach der Zulassung geplanten Studien (post-authorisation development plan) (7). Diese enthält u.a. die bereits in Absatz 3.4.3 beschriebenen „Maßnahmen nach der Zulassung“ aus Anhang IIB (2), die als Bedingung für die Zulassung auferlegt sind und die terminierte Einreichung aktualisierter Daten aus der Studie CA209-017 und von Analysen aus den Studien CA209-009, CA209-037, CA209-038, CA209-064 und CA209-066 vorsehen. Darüber hinaus werden in der Zusammenfassung des EU-RMP folgende Angaben zu den beiden weiteren, nach Zulassung geplanten Studien CA209-057 und CA209-234 gemacht. Die Phase-III-Studie CA209-057 läuft derzeit an Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie mit den Zielen, das Gesamtüberleben von Nivolumab mit Docetaxel zu vergleichen sowie die Wirksamkeit von Nivolumab vs. Docetaxel zu untersuchen. Ein Interims-Studienbericht soll im 3. Quartal 2015 eingereicht werden, der finale Studienbericht im 3. Quartal 2016. Die Studie CA209-234 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit den wichtigen identifizierten Risiken bei Patienten mit Lungenkarzinomen oder Melanomen in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion, Endokrinopathie, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und ihr Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht werden.

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

Die routinemäßigen und zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung sind in der aktuellen Version 1.2 des RMP von BMS in einer Übersicht entsprechend Tabelle 3-S zusammengefasst (8).

Tabelle 3-S: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelter Hautausschlag, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Warnungen in SmPC vor den Risiken der immunvermittelten Pneumonitis, immunvermittelten Kolitis, immunvermittelten Hepatitis, immunvermittelten Nephritis oder Nierenfunktionsstörung, immunvermittelten Endokrinopathien, immunvermittelter Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und enthaltene entsprechende spezifische Vorgaben zur Überwachung sowie zu ihrem Management, einschließlich Aufschieben oder Abbruch der Behandlung und Behandlung mit Kortikosteroiden (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 je nach Bedarf). Weitere Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 aufgeführt. Zusätzlich enthält die Gebrauchsinformation spezifische Warnungen und Beschreibungen der wichtigsten Sicherheitsinformationen in patientenverständlicher Sprache.	Kommunikationsplan zur weiteren Steigerung der Aufmerksamkeit des medizinischen Fachpersonals auf wichtige Risiken und den angemessenen Umgang damit. BMS stellt potentiellen verschreibenden Ärzten zum Markteintritt zwei Kommunikationsmittel zur Verfügung: <ul style="list-style-type: none"> • Anleitung zur Behandlung der Nebenwirkungen • Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Warnung in SmPC vor schweren Infusionsreaktionen in Abschnitt 4.4 und Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Embryofötale Toxizität in SmPC beschrieben in Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Abschnitt 5.3Präklinische Daten zur Sicherheit. Zusätzlich enthält die Gebrauchsinformation die spezifische Beschreibung der wichtigsten Sicherheitsinformation in patientenverständlicher Sprache.	Keine
Immunogenität	SmPC Abschnitt 4.8 Immunogenität	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Fehlende Informationen		
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Unterabschnitt Kinder und Jugendliche	Keine
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte in Abschnitt 4.4 des SmPC	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	SmPC Abschnitt 4.4 Spezielle Patientenpopulationen und Abschnitt 4.5 Systemische Immunsuppression	Keine
SmPC = Summary of Product Characteristics		

Quelle: (8)

Die Anforderungen bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte (3) und eine Patientenkarte (4) erstellt wurden.

Die **Informationsbroschüre für Ärzte „Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen“** beinhaltet eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und Behandlung minimiert werden können.

Weiterhin enthält die Informationsbroschüre für Ärzte eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen, die auf den Daten aus zwei klinischen Studien mit Nivolumab basieren. Darin werden relevante Informationen (Symptome, Häufigkeit, Schweregrad, mediane Zeit bis zum Einsetzen und Abklingen und Rückbildungsfähigkeit der Nebenwirkung sowie Behandlung bzw. Nachsorge soweit zutreffend) für folgende Gesundheitsrisiken beschrieben:

- Immunvermittelte Pneumonitis
- Immunvermittelte Kolitis
- Immunvermittelte Hepatitis
- Immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung
- Immunvermittelte Endokrinopathien

- Immunvermittelter Hautausschlag
- Weitere immunvermittelte Nebenwirkungen

Abschließend enthält die Informationsbroschüre Angaben zu Behandlungsmodifikationen in Folge immunvermittelter Nebenwirkungen.

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

- Probleme mit der Lunge wie Atembeschwerden oder Husten
- Durchfall oder Magenschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl
- Leberprobleme wie Gelbfärbung der Augen oder Haut, dunkler teefarbener Urin, Bluten oder vermehrtes Auftreten von blauen Flecken, verminderter Appetit, Schmerzen an der rechten Bauchseite oder Müdigkeit
- Nierenprobleme wie verminderte Harnmenge, Blut im Urin, Schwellung der Knöchel, Appetitverlust oder auffälligen Nierenwerten
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen mit Symptomen wie Abgeschlagenheit, Gewichtsveränderungen, Kopfschmerzen und Sehstörungen
- Diabetes-Symptome wie übermäßiger Durst, stark erhöhte Harnmenge, Appetitzunahme bei gleichzeitigem Gewichtsverlust, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwäche, Depression, Reizbarkeit und allgemeines Unwohlsein
- Hautausschlag: Ausschlag und/oder Jucken der Haut
- Weitere seltenere Nebenwirkungen: Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Regenbogenhautentzündung, Entmarkung, autoimmune Entzündungen von Nerven (z.B. Gesichtsnerv, Abducensnerv), Guillain-Barré-Syndrom, Störung der Funktion der Hirnanhangsdrüse, Muskelschwächen-Syndrom.

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können. Daher wird es empfohlen, die Patientenkarte mindestens 12 Monate lang nach der letzten Medikamentengabe aufzubewahren. In der Patientenkarte werden die Adressen für die Meldung der eventuellen Nebenwirkungen von Nivolumab bekannt gegeben.

Die Patientenkarte beinhaltet außerdem wichtige Informationen für Ärzte und Pflegekräfte bezüglich des Absetzens von Nivolumab, „wenn ein Patient eine Pneumonitis 3. oder 4. Grades, Durchfall oder Kolitis 4. Grades, eine Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase oder Gesamtbilirubin 3. oder 4. Grades, eine Kreatinin-Erhöhung 4. Grades oder Hautausschlag 4. Grades hat. Nivolumab ist auch dauerhaft abzusetzen bei schweren, wiederkehrenden oder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen sowie immunvermittelten Nebenwirkungen des Grades 2 oder 3, die trotz Behandlungs-

modifikationen fortbestehen, oder wenn es nicht möglich ist, die Kortikosteroid-Dosis auf 10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag zu reduzieren“ (4).

Des Weiteren wird ein Ausschleichen von Kortikosteroiden von mindestens 1 Monat empfohlen, wenn diese zur Behandlung einer Nebenwirkung eingesetzt wurden und eine Besserung eingetreten ist. Sollte die Immunsuppression mit Kortikosteroiden zu keiner Besserung der Nebenwirkung geführt haben, sollte zusätzlich eine nicht-kortikosteroidbasierte immunsuppressive Therapie angewendet werden.

Die Behandlung mit Nivolumab BMS darf nicht wieder aufgenommen werden, während der Patient eine immunsuppressive Therapie erhält.

Zur Vermeidung von opportunistischen Infektionen soll bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie eine prophylaktische Antibiotika-Gabe in Betracht bezogen werden.

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) zu Grunde, insbesondere die Fachinformation (1), die Produktinformation (2), der EPAR (6) und die mit dem EPAR veröffentlichte Zusammenfassung des EU-RMP (7) sowie der RMP von BMS bis zur aktuellen Fassung der Version 1.2 (8). Des Weiteren wurden die Informationsbroschüre für behandelnde Ärzte „Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen“ (3) sowie für die Patienten als Patientenkarte (4) herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juli 2015.
2. European Medicines Agency. Nivolumab BMS : EPAR - Product Information; ANHANG I, ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ANHANG II, A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST, B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS; ANHANG III, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE; Stand: Juli 2015. 2015. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003840/WC500190648.pdf. Aufgerufen am: 31. Juli 2015.
3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO/Nivolumab BMS (Nivolumab); Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen; Stand: Juli 2015. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2015.
4. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO/Nivolumab BMS (Nivolumab) Patientenkarte; Stand: Juli 2015. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2015.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 199, Stand: 11.12.2013. Köln 2013. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
6. European Medicines Agency. Assessment report Nivolumab BMS. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No EMEA/H/C/003840/0000; 21.05.2015. 2015. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf. Aufgerufen am: 31. Juli 2015.

7. European Medicines Agency. Nivolumab BMS : EPAR - Summary of the risk management plan (RMP) for Nivolumab BMS (nivolumab); Stand: Juli 2015. 2015. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003840/WC500187335.pdf. Aufgerufen am: 31. Juli 2015.
8. Bristol-Myers Squibb. NIVOLUMAB RISK MANAGEMENT PLAN Non-small Cell Lung Cancer; Data-lock Point for Current RMP: 15-Dec-2014; Version Number: 1.2; Document Date: 19-May-2015; Bristol-Myers Squibb Research and Development. 2015.