

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Nivolumab (Opdivo[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 E

*Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren
oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in
Kombination mit Ipilimumab*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Verzeichnis eigener Tabellen	5
Abkürzungsverzeichnis	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	60
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	63
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	68
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	77
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	94
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	98
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	104
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	106
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	110
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	110
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	124
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	124
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	128
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	133
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	133
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	134

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	59
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	95
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – entfällt.....	97
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) – entfällt.....	97
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resezierbaren Stadium III (17).....	28
Abbildung 3-2: Therapieoptionen bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom gemäß NCCN-Leitlinie V2.2016. Übersetzung der Folie ME-E 1 von 6 (35).	31
Abbildung 3-3: Zytotoxische Regime und Biochemotherapeutika gemäß NCCN-Leitlinie V2.2016. Übersetzung der Folie ME-E 2 von 6 (35).	32
Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43 (AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2011-2012 (8)	34
Abbildung 3-5: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 1999-2012 (8)	36
Abbildung 3-6: Neuerkrankungen an malignem Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2003-2012. Quelle: GEKID (39)	39
Abbildung 3-7: Dosierungsschema für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Kombinationsphase (Nivolumab+Ipilimumab) bzw. Erhaltungsphase (Nivolumab-Monotherapie)	72

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms	22
Tabelle 3-B: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (AJCC-Stadien I bis IV) nach Geschlecht und Altersgruppen. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2004 ¹	37
Tabelle 3-C: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008-2012, GEKID	40
Tabelle 3-D: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2017-2021, eigene Berechnung auf Basis der GEKID-Daten.....	40
Tabelle 3-E: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008-2011, RKI.....	41
Tabelle 3-F: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2017-2021, eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten	42
Tabelle 3-G: Gegenüberstellung der Varianten zur Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) bei Männern und Frauen zusammen für die Jahre 2017-2021, eigene Berechnungen auf Basis von GEKID- und RKI-Daten	42
Tabelle 3-H: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2012, RKI.....	43
Tabelle 3-I: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2017-2021, eigene Berechnung auf Basis von RKI-Daten	44
Tabelle 3-J: Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2012 auf Basis von GEKID-Daten	48
Tabelle 3-K: AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Daten für die Jahre 2002-2011	49
Tabelle 3-L: Nicht-Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom (SEER17) und Daten vom Tumorregister München (Jahre 1998-2012)	50
Tabelle 3-M: Herleitung der Anzahl von neu-diagnostizierten nicht resezierbaren Erwachsenen mit Melanom in Stadien III und IV.....	51
Tabelle 3-N: Sterbefälle im Jahr 2012 aufgrund von malignem Melanom.....	53
Tabelle 3-O: Abschätzung der Anzahl von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom, die nicht erst im Jahr 2012 erkrankt waren, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten).....	54
Tabelle 3-P: Abschätzung der Anzahl der prävalenten therapienaiven Erwachsenen mit nicht resezierbarem Melanom in fortgeschrittenen Krankheitsstadien	57
Tabelle 3-Q: Berechnung der Teilpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt	58

Tabelle 3-R: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen 91

Tabelle 3-S: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab+Ipilimumab 103

Tabelle 3-T: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten 130

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	v-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B
BRAF+	BRAF-V600-Mutation-positiv
BRAFwt	BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CKIT	Tyrosinkinase KIT
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURD-Liste	List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)
e.V.	Eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe, deutsche Fassung (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, German Modification)
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KKG	Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister e.V.
LDH	Lactatdehydrogenase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
M	Fernmetastasen
MEK	Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (Mitogen activated Extracellular signal-regulated Kinase)
mMEL	Malignes Melanom
N	Regionäre Lymphknotenmetastasen
n	Anzahl
NCCC	National Collaborating Centre for Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
p	Wahrscheinlichkeit (probability)
p _o	Obergrenze des 95 %-KI der Wahrscheinlichkeit p
p _u	Untergrenze des 95 %-KI der Wahrscheinlichkeit p
PAES	Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation Efficacy Study)
PD-1	Programmed death-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1

Abkürzung	Bedeutung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Update Report
pT	Primärtumor
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan)
SEER 17	Surveillance Epidemiology and End Results 17
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TNM-Klassifikation	Klassifikation von malignen Tumoren nach: Tumor, Nodulus, Metastase
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
ULN	Oberer Normalwert (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UV	Ultraviolettstrahlung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Bei Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist nach Ansicht von Bristol-Myers Squibb (B-MS) die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Ipilimumab, und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus.

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).

Am 09.12.2015 hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-143) in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin zur Bestimmung der ZVT stattgefunden (1).

Der G-BA hat dabei für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) – im Folgenden abgekürzt als „fortgeschrittenem“ – Melanom folgende ZVT bestimmt (1):

a) Therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten:

- Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib
- Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Ipilimumab

b) Vorbehandelte Patienten:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

Die Geschäftsstelle hat erläutert, warum auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (2) im Anwendungsgebiet bei nicht vorbehandelten Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, als ZVT Vemurafenib, bei nicht vorbehandelten Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, als ZVT Ipilimumab, sowie bei vorbehandelten Patienten als ZVT eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie im Anwendungsgebiet bestimmt wurde (1).

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.

Die Wahl der nach Ansicht von B-MS zweckmäßigen Vergleichstherapie Ipilimumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus wird im Folgenden begründet. Die Begründung basiert auf den oben genannten Kriterien 1 bis 5 gemäß 5. Kapitel § 6 der VerfO des G-BA sowie den Ergebnissen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 09.12.2015 (1) und auf der Synopse des G-BA der Evidenz zur Bestimmung der ZVT mit Stand Dezember 2015 (2).

1. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms sind folgende Arzneimittel zugelassen (2):

- Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib (3)
- Dabrafenib (4)
- Dacarbazin (5)
- Ipilimumab (6)
- Lomustin in Kombinationstherapie (7)
- Nivolumab (8)
- Pembrolizumab (9)
- Trametinib (10)
- Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (10)
- Vemurafenib (11)

Talimogen laherparepvec wurde am 16.12.2015 ebenfalls im Anwendungsgebiet zugelassen. Da das Arzneimittel in Deutschland derzeit nicht im Verkehr ist, wird es als mögliche ZVT und folglich auch in der Kostendarstellung nicht weiter berücksichtigt (12-14).

2. Nicht-medikamentöse Behandlung

Eine nicht-medikamentöse Behandlung z.B. in Form von Resektion und/oder Strahlentherapie kommt nach den Ausführungen des G-BA als ZVT nicht in Betracht (1).

3. Feststellung des patientenrelevanten Nutzens einer Vergleichstherapie durch den G-BA

Zu folgenden im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln liegen Beschlüsse des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen vor:

- Ipilimumab: Beschluss vom 02.08.2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (2)
- Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 05.06.2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (2)
- Vemurafenib: Beschluss vom 06.03.2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (2)
- Dabrafenib: Beschluss vom 03.04.2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (2)
- Nivolumab: Beschluss vom 07.01.2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (15)
- Pembrolizumab: Beschluss vom 04.02.2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (16)
- Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib: Beschluss vom 17.03.2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (17)
- Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib): Beschluss vom 17.03.2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (18)

Cobimetinib zur Kombinationstherapie mit Vemurafenib befindet sich seit dem 15.12.2015 im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V. Die Beschlussfassung des G-BA wird für Anfang Juni 2016 erwartet (19).

4. Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet

In dem Beratungsgespräch am 09.12.2015 hatte der G-BA die Unterteilung in die Teilpopulationen der nicht-vorbehandelten (therapienaiven) und vorbehandelten Patienten, die weitere Unterscheidung bei den terapienaiven Patienten in solche mit und ohne BRAF-V600-Mutation sowie die Festlegung einer Teilpopulation-spezifischen ZVT mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse vom Dezember 2015 (2) begründet (1).

Seit Dezember 2015 haben sich jedoch die Therapiempfehlungen insbesondere in der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ mit Stand April 2016 weiter entwickelt (Version 2.0 (20)).

So wird nun die Therapie mit einem PD-1-Inhibitor allein oder in Kombination mit einem CTLA-4-Antikörper unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms empfohlen. Weiterhin

wird eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor wie Vemurafenib, welches gemäß G-BA die ZVT für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor darstellt, nicht mehr als Monotherapie, sondern vielmehr in Kombination mit einem MEK-Inhibitor empfohlen. Ebendiese neuen Therapieempfehlungen waren kürzlich auch Gegenstand von Diskussionen in Anhörungen zu Verfahren der frühen Nutzenbewertung, in denen klinische Experten die Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie bestätigten (21, 22).

Somit haben Empfehlungen Eingang in die Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ gefunden, die bereits Gegenstand der aktuellen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) mit Stand vom Juli 2015 und der aktuellen amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) V2.2016 mit Stand vom November 2015 sind.

In der aktuellen ESMO-Leitlinie werden Immunonkologika wie z.B. Ipilimumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus sowie dem Vorbehandlungsstatus (therapienaiv oder vorbehandelt) empfohlen (23). Ebenso werden in der aktuellen NCCN-Leitlinie V2.2016 Immunonkologika wie z.B. Ipilimumab unabhängig vom Vorbehandlungsstatus empfohlen. In der NCCN-Leitlinie wird darüber hinaus eine zielgerichtete Therapie mit BRAF-Inhibitoren bei BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten nicht regelhaft als primäre Option empfohlen, sondern nur bevorzugt dann, wenn ein frühzeitiges Ansprechen patientenindividuell klinisch erforderlich ist (24).

5. Wahl der wirtschaftlicheren Therapie bei mehreren Alternativen

Für die Bestimmung der ZVT enthielt die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in der bis zum 12.08.2013 geltenden Fassung in § 6 Absatz 1 Satz 2 folgende Vorgabe: Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt (sog. Wirtschaftlichkeitskriterium). Mit der Verabschiedung des Art. 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften hat der Gesetzgeber mit Wirkung vom 13.08.2013 die Regelung in § 6 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV aufgehoben und nach § 6 Absatz 2 AM-NutzenV folgenden neuen Absatz 2a eingefügt: Sind nach den Absätzen 1 und 2 mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden.

Das Kriterium der Wahl der wirtschaftlicheren Therapie als ZVT bei mehreren Alternativen ist daher nicht mehr angezeigt.

Zusammenfassende Würdigung zur Wahl der ZVT durch B-MS

Ipilimumab ist im Anwendungsgebiet zugelassen (Kriterium 1), eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht (Kriterium 2), der patientenrelevante Nutzen von Ipilimumab wurde bereits vom G-BA festgestellt (Kriterium 3), nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet wird Ipilimumab als Immunonkologikum unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus empfohlen (Kriterium 4), und das Wirtschaftlichkeitskriterium (Kriterium 5) ist nicht mehr angezeigt.

In zusammenfassender Würdigung dieser Kriterien, die Ipilimumab als ZVT durchweg erfüllt, und insbesondere unter Einbezug der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ (Version 2.0; Stand: April 2016), in der eine Therapie mit einem PD-1-Inhibitor (*hier Nivolumab*) allein oder in Kombination mit einem CTLA-4-Antikörper (*hier Ipilimumab*) unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms empfohlen wird (20), ist Ipilimumab nach Ansicht von B-MS die ZVT für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus.

In Modul 4 E des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab daher anhand folgender Fragestellung untersucht:

E: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus), Vergleichstherapie: Ipilimumab.

Zusätzlich werden in Modul 4 E gemäß den vom G-BA definierten Teilpopulationen und zugehörigen Vergleichstherapien folgende 3 Fragestellungen untersucht und in Abschnitt 3.3 die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) für die vom G-BA definierten Vergleichstherapien dargestellt:

E1: Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, Vergleichstherapie: Vemurafenib.

E2: Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, Vergleichstherapie: Ipilimumab.

E3: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

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.

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-143) hat am 09.12.2015 stattgefunden. Für die Beratungsanfrage wurden zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet eine strukturierte Leitlinienrecherche sowie eine strukturierte Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichten durchgeführt. Die Niederschrift des Beratungsgesprächs liegt vor (1, 2).

Für die Ausführungen zu den oben genannten Kriterien wurden im Einzelnen folgende Informationsquellen herangezogen:

Die unter Kriterium 1 aufgelisteten Arzneimittel wurden der Synopse des G-BA der Evidenz zur Bestimmung der ZVT mit Stand vom Dezember 2015 (2) entnommen. Die Informationen zu Talimogen laherparepvec wurden der zugehörigen Fachinformation, der Homepage der European Medicines Agency (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) und der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.04.2016 entnommen (12-14). Die zugehörigen Fachinformationen stammen von der Homepage der Roten Liste[®] (<http://www.rote-liste.de/>). Die Aktualität der Zulassungen wurde anhand der AMIS-Datenbank (<http://www.dimdi.de/static/de/amg/amis/>) und der atd-Arzneimitteldatenbank (<http://www.arznei-telegramm.de/db/atdstart>) überprüft.

Informationen zur Eignung einer nicht-medikamentösen Behandlung als ZVT (Kriterium 2) wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs (1) entnommen.

Informationen zur Feststellung des patientenrelevanten Nutzens einer Vergleichstherapie durch den G-BA (Kriterium 3) wurden der Synopse des G-BA der Evidenz zur Bestimmung der ZVT (2) entnommen (Ipilimumab, Vemurafenib und Dabrafenib). Auf der Homepage des G-BA (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) wurde nach aktuellen Beschlüssen recherchiert (Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib, Dabrafenib – neues Anwendungsgebiet). Informationen zu laufenden Nutzenbewertungsverfahren (Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib) wurden ebenfalls auf der Homepage des G-BA (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) recherchiert.

Für Informationen zum allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet (Kriterium 4) wurden die Synopse des G-BA der Evidenz zur Bestimmung der ZVT (2), das Beratungsgespräch (1), die aktuelle ESMO-Leitlinie (23), die Homepage des NCCN (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, NCCN-Leitlinie V2.2016 (24)) sowie die Homepage der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (<http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>, aktuell gültige S3-Leitlinie

(Version 1.1; Stand: Februar 2013) und Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie (Version 2.0; Stand: April 2016) „Malignes Melanom“ (20, 25) herangezogen.

Für Informationen zu Kriterium 5 (Wahl der wirtschaftlicheren Therapie bei mehreren Alternativen) wurde die AM-NutzenV herangezogen (<http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>) (26).

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 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-143; Firma Bristol-Myers-Squibb GmbH & Co KGaA, Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms; Datum des Gespräches 09.12.2015; Niederschrift vom 03.02.2016. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2015-B-143 Nivolumab; Stand: Dezember 2015. 2015.
3. Roche. Fachinformation COTELLIC 20 mg Filmtabletten; Stand: November 2015. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
4. Novartis. Fachinformation TAFINLAR 50 mg/75 mg Hartkapseln; Stand: Oktober 2015. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
5. medac. Fachinformation DETIMEDAC; Stand: März 2015. Wedel: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
6. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember 2015. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
7. medac. Fachinformation CECENU 40 mg Kapsel; Stand: Februar 2015. Wedel: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
8. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2016. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
9. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2016. Herfortshire, UK: Merck Sharp & Dohme Limited; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
10. Novartis. Fachinformation MEKINIST Filmtabletten; Stand: März 2016. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
11. Roche. Fachinformation ZELBORAF 240 mg Filmtabletten; Stand: Oktober 2015. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; 2015. Available from: www.fachinfo.de.

12. AMGEN. Fachinformation IMLYGIC Injektionslösung; Stand: Dezember 2015. München: AMGEN GmbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
13. European Medicines Agency. Imlygic, talimogene laherparepvec; Authorisation details. 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002771/human_med_001941.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
14. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Lauer-Taxe Recherche IMLYGIC; Stand 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
15. 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 - Nivolumab vom 07. Januar 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
16. 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 - Pembrolizumab vom 04. Februar 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
17. 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 - Trametinib vom 17. März 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
18. 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 - Dabrafenib vom 17. März 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cobimetinib 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/205/#tab/stellungnahmeverfahren>.
20. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Konsultationsfassung Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand: April 2016. 2016. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Dabrafenib nAWG und Trametinib, Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 8. Februar 2016 von 14.34 Uhr bis 15.30 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll – 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Cobimetinib, Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 25. April 2016 von 12.59 Uhr bis 14.11 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll – 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.

23. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26 Suppl 5:v126-32.
24. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version 2.2016 2016. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
25. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Version 1.1. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL; Stand: Februar 2013. 2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-verlaengert.pdf.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV) 2014. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Ursachen der Entstehung des malignen Melanoms und natürlicher Krankheitsverlauf

Das maligne Melanom (mMEL) ist ein bösartiger Tumor, der durch Entartung von melanozytären Zellen (Pigmentzellen der Haut) entsteht. Die ICD-10-GM Kodierung lautet: C43 Bösartiges Melanom der Haut (1). Die Tumoren entwickeln sich primär an der Haut (2), selten am Auge (3) und an den Hirn- und Schleimhäuten (4).

Das maligne Melanom ist wegen seiner hohen genetischen Heterogenität (5) prognostisch ungünstig und als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten (6): Patienten im fortgeschrittenen Stadium hatten insbesondere vor Zulassung der neuen Substanzen ab 2011 eine schlechte Prognose mit einem 1-Jahres-Überleben von nur etwa 25 % (7).

Anders als viele andere onkologische Erkrankungen in Deutschland betrifft das maligne Melanom auch jüngere Patienten (8) (s. auch Abschnitt 3.2.3).

Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms sind einerseits genetische Faktoren (5 – 10 % der malignen Melanome treten in vorbelasteten Familien auf), andererseits konstitutionelle Faktoren wie hellhäutiger Hauttyp sowie Nävi, d.h. gutartige Pigmentflecken, in großer Anzahl. Intensive ultraviolette (UV) Strahlung ist der wichtigste ätiologische Faktor für die Entstehung des Melanoms (9).

Das maligne Melanom ist im frühen Erkrankungsstadium häufig symptomlos, neigt aber frühzeitig zur hämatogenen oder lymphatischen Metastasierung mit Auftreten von lokoregionären Metastasen und Fernmetastasen.

Durch ein flächendeckendes Hautkrebsscreening kann die Diagnose ggf. zu einem Zeitpunkt erfolgen, zu dem noch keine Metastasierung erfolgt bzw. das Metastasierungsrisiko gering ist und aufgrund der guten Therapiemöglichkeiten in frühen Stadien die Morbidität und Mortalität reduziert werden (10, 11). In Deutschland wird seit Juli 2008 für alle gesetzlich Versicherten ab dem 35. Lebensjahr zweijährlich ein Hautkrebsscreening angeboten (12).

Klassifizierung des malignen Melanoms

Entsprechend der WHO-Klassifikation werden vier Subtypen des kutanen malignen Melanoms unterschieden: das superfiziell spreitende Melanom, das noduläre Melanom, das Lentigo-maligna-Melanom und das akral-lentiginöse Melanom. Darüber hinaus finden sich Mischformen und nicht klassifizierbare andere Formen des Melanoms (13).

Tumordicke, Tumorulzeration, Mitoserate und Ausmaß der Metastasierung sind prognostische Faktoren für den Verlauf der Erkrankung (14-16), die in die Stadieneinteilung von malignen Melanomen (TNM-Klassifikation) und darauf basierend auch in die international akzeptierte Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eingang gefunden haben. In Tabelle 3-A ist die aktuelle AJCC-Klassifikation in der Version von 2009 nach Balch et al. 2009 (14) dargestellt, wie sie auch in der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie und der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ aufgeführt ist (17, 18).

Tabelle 3-A: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	keine	keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate / mm ² ≥ 1 1,01 – 2,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
		keine	keine
IIA	1,01 – 2,0 mm mit Ulzeration 2,01 – 4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
		keine	keine
IIB	2,01 – 4,0 mm mit Ulzeration > 4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
		keine	keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
IIIA	jede Tumordicke, keine Ulzeration	mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	keine
IIIB	jede Tumordicke mit Ulzeration	mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	keine, aber Satelliten- und/oder In-transit- Metastasen	keine

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
IIIC	jede Tumordicke mit Ulzeration	bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	keine
	jede Tumordicke ± Ulzeration	4 oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	keine
IV			Fernmetastasen
Quelle: AWMF et al. 2013, AWMF et al. 2016 (17, 18) als deutsche Übersetzung der AJCC-Klassifikation von 2009 (14)			

Stadium III bildet eine heterogene Patientengruppe ab und wird in Abhängigkeit vom Vorliegen von Ulzerationen und dem Ausmaß der lokoregionären Metastasierung im Bereich der Lymphknoten und der Haut in die Stadien IIIA, IIIB und IIIC unterteilt (Tabelle 3-A). Ulzerierte Melanome zeichnen sich hierbei durch ein größeres Metastasierungsrisiko aus (15).

Bis einschließlich Stadium III sind alle Stadien des Melanoms dadurch gekennzeichnet, dass keine Fernmetastasen festgestellt wurden (M0). Stadium IV ist allein durch die Fernmetastasierung des Tumors gekennzeichnet (M1). Nach den Vorgaben des AJCC wird bei Fernmetastasen wegen der schlechten Prognose auf eine weitere Unterteilung des Stadiums IV verzichtet, allerdings werden entsprechend der M-Klassifikation folgende Kategorien gemäß der Lokalisation der Metastasen und den Serumwerten der Lactatdehydrogenase (LDH) unterschieden: M1a bei Fernmetastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten, M1b bei Lungenmetastasen und M1c bei jeder/allen Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder bei Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der LDH.

Für die Population, die der Datenbank der AJCC zur Analyse von Prognosefaktoren zugrunde liegt, wurden Überlebensraten für die verschiedenen Stadien berechnet (14). Die 10-Jahres-Überlebensrate fällt von Stadium IA bis Stadium IIC von 93 % auf 39 %. Die 5-Jahres-Überlebensraten für die Stadien IIIA, IIIB und IIIC betragen 78 %, 59 % bzw. 40 %. Hinsichtlich der 1-Jahres-Überlebensrate haben Patienten mit bereits metastasierter Erkrankung im Stadium M1a die bessere Prognose, während Patienten im Stadium M1c die schlechteste Prognose aufweisen. Die 1-Jahres-Überlebensrate bei 7972 Patienten im Stadium IV betrug 62 % in der Kategorie M1a, 53 % in der Kategorie M1b und 33 % in der Kategorie M1c (14). Eine Meta-Analyse ermittelte für Patienten im Stadium IV eine 1-Jahres-Überlebensrate von 25 % (7). Die Überlebensunterschiede zwischen den verschiedenen M-Kategorien des Stadiums VI werden häufig als Stratifizierungsmerkmal in klinischen Studien verwendet (14).

Weitere Prognosefaktoren sind Geschlecht und Alter: Frauen weisen eine bessere Prognose auf als Männer, wobei dieser Unterschied im Alter über 60 Jahre abnimmt, und jüngerer

Patienten haben eine bessere Prognose als ältere Patienten (14). Ferner hat sich auch der LDH-Spiegel im Serum – bei dessen Erhöhung im Stadium IV stets eine Einstufung in den Schweregrad M1c erfolgt (14) – als Prognosefaktor erwiesen. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten betragen im gesamten Stadium IV bei normalem LDH-Spiegel 65 % bzw. 40 % Prozent, bei erhöhten LDH-Werten 32 % bzw. 18 % (14).

Charakterisierung der Zielpopulation

OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert (19).

Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) (19). Dieser Befund hat keine Auswirkungen auf die Zielpopulation für die Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, sodass diese wie o.g. lautet: *Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.*

Definition des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms

Das Anwendungsgebiet des „fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms“ lässt sich durch die AJCC-Stadienklassifikation nicht eindeutig beschreiben, da es sowohl eine therapeutische Komponente (nicht resezierbar) als auch eine Komponente der Klassifizierung nach dem TNM-Schema (metastasiert) erfasst. Die AJCC-Klassifikation berücksichtigt jedoch ausschließlich das TNM-Schema.

Beim „fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom“ handelt es sich also um eine klinisch-therapeutische Definition, die den Therapieempfehlungen der Leitlinien entspricht: Für Patienten mit malignen Melanomen ist im Sinne eines kurativen Ansatzes in allen Stadien das primäre therapeutische Ziel eine R0-Resektion, d.h. eine Entfernung des Tumors im Gesunden. Gemäß den Leitlinien ist eine systemische Therapie indiziert, wenn im Stadium III (nachgewiesene Mikrometastasen) oder IV (nachgewiesene Fernmetastasen) keine R0-Resektion mehr möglich ist (18). Bei diesen Patienten handelt es sich dann um Patienten mit „fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom“, im Folgenden verkürzt als „fortgeschrittenes Melanom“ bezeichnet.

Der G-BA hatte in seinen Beschlüssen zu Vemurafenib (20, 21) und Ipilimumab (22) kommentiert, dass auch bei Patienten in früheren Krankheitsstadien (Stadium I oder II) Tumore nicht resezierbar sein könnten. Auch aus Sicht von B-MS erscheint dieses in Einzelfällen als möglich, allerdings ist diese Konstellation im klinischen Alltag eher selten und erfordert eine individuelle Entscheidung hinsichtlich des therapeutischen Ansatzes. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem die Krankheitsstadien I und II explizit nicht, da diese Stadien nicht als „fortgeschritten“ anzusehen sind. Patienten in „niedrigem Ausbreitungsstadium“ (AJCC-Stadium I und II) werden daher nicht als Teil der

Zielpopulation betrachtet, da es sich bei ihnen nicht um Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung handelt.

Die Zielpopulation umfasst therapienaive (nicht vorbehandelte) sowie vorbehandelte Patienten, darunter sowohl Patienten mit positivem als auch mit negativem BRAF-V600-Mutationsstatus. Obwohl eine derartige Unterscheidung kein primäres und alleiniges Entscheidungskriterium für bzw. gegen eine Therapieoption darstellt, insbesondere auch gemäß der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ mit Stand April 2016 (18), werden diese Patienteneigenschaften im Folgenden kurz beschrieben.

Therapienaive Patienten

Laut Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sind nur diejenigen Patienten als therapienaiv (nicht vorbehandelt) anzusehen, die zuvor keine systemische Therapie im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben (23). Somit umfassen therapienaive Patienten solche Patienten, bei denen in einem früheren Stadium der Erkrankung (Stadium I oder II) bereits eine Behandlung des Melanoms erfolgte, bei denen die Erkrankung jedoch zwischenzeitlich fortgeschritten ist und das fortgeschrittene Stadium III oder IV erreicht haben. Ebenso gehören Patienten, die bei der Erstdiagnose des Melanoms bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung erreicht haben, zu dieser Population.

Vorbehandelte Patienten

Die Definition „vorbehandelt“ ergibt sich komplementär aus der Definition „therapienaiv“: Zu den vorbehandelten Patienten gehören alle, bei denen bereits mindestens eine systemische antineoplastische Therapie im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms durchgeführt wurde und der Tumor nicht ansprach oder nach dieser Behandlung progredient wurde.

BRAF-V600-Mutation

Eine mögliche therapeutische Relevanz der BRAF-V600-Mutation – d.h. einer Mutation einer Proteinkinase im zellulären Signalweg, die in gesunden Zellen das normale Wachstum und Überleben der Zelle reguliert (für Details s. Modul 2) – ist v.a. darin begründet, dass seit 2011 spezifische BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib) sowie seit 2015 MEK-Inhibitoren (Trametinib und Cobimetinib für die Kombinationstherapie) verfügbar sind, die das unkontrollierte Zellwachstum von Tumoren mit BRAF-V600-Mutation unterbinden können (24-27). Aufgrund des vergleichsweise schnellen Ansprechens werden BRAF-Inhibitoren oftmals bei BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten mit hoher Tumorlast und schneller Krankheitsprogression als bevorzugt einzusetzen angesehen (28).

Für Nivolumab ist aufgrund seines Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifier keine direkte Interaktion mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar. Ferner geben die bereits vorgelegten Ergebnisse für die Monotherapie keinen Hinweis darauf, dass das Vorhandensein oder Fehlen einer BRAF-V600-Mutation das Behandlungsergebnis der Nivolumab-Anwendung klinisch relevant beeinflusst (s. Diskussion in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1 (29)).

Es wird geschätzt, dass bei 30 bis 70 % der Melanome eine BRAF-V600-Mutation zu finden ist (30), wobei im Folgenden entsprechend der Spruchpraxis des G-BA von 46 % ausgegangen wird (31).

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.

Vor Zulassung der neuen Substanzen im Jahr 2011 hatten Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine sehr schlechte Prognose: Das 1-Jahres-Überleben lag bei etwa 25 % (7). Patienten wurde primär der Einschluss in klinische Studien empfohlen.

Bereits 2011 hat die Zulassung des Anti-CTLA-4-Antikörpers Ipilimumab die Behandlung des malignen Melanoms nachhaltig verändert und gab Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erstmalig die Chance auf Langzeitüberleben (32). Für Patienten mit positiver BRAF-V600-Mutation stehen seit 2012 bzw. 2013 zudem die zielgerichteten BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib zur Verfügung sowie seit 2015 die Kombinationstherapien aus BRAF-Inhibitoren und MEK-Inhibitoren (Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib bzw. Dabrafenib in Kombination mit Trametinib). Ebenfalls seit 2015 zugelassen sind die Immunonkologika (Anti-PD-1-Antikörper) Nivolumab sowie Pembrolizumab jeweils als Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus.

Für viele Patienten kann jedoch auch mit den zugelassenen innovativen Therapien noch kein lang anhaltendes Therapieansprechen und Langzeitüberleben erreicht werden (33). Mit der Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab steht jetzt eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die aufgrund der beiden synergistisch wirkenden immunonkologischen Angriffspunkte das unter Ipilimumab erreichte Gesamtüberleben unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus weiter zu steigern vermag. So stellt insbesondere der in der Meta-Analyse der Studien CA209-067 und CA209-069 gezeigte deutliche Vorteil beim Gesamtüberleben gegenüber Ipilimumab eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung dar (s. Modul 4 E, Abschnitt 4.3.1.3). Somit kann der bestehende Versorgungsbedarf sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus in größerem Umfang als bisher gedeckt werden.

Therapeutische Optionen im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms

Kann im Stadium IV keine R0-Resektion durchgeführt werden, besteht gemäß Leitlinien die Indikation zur systemischen Therapie. In Untergruppen von Patienten im Stadium III mit ausgeprägter lokoregionärer Metastasierung, die eine R0-Resektion unmöglich macht, kann ebenfalls ein systemischer antineoplastischer Ansatz notwendig sein. Diese Patienten werden nach Aussage von Experten analog zu den Empfehlungen für das fernmetastasierte Stadium IV behandelt Abbildung 3-1 (17). Abbildung 3-1 zeigt den bei fortgeschrittenem Melanom in der noch gültigen Version vom Februar 2013 der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ empfohlenen Algorithmus zur medikamentösen Therapie, wenn eine R0-Resektion nicht mehr möglich ist (17). Diese Version der Leitlinie spiegelt allerdings den Stand Februar 2013 wider und berücksichtigt demnach noch nicht die aktuellen Entwicklungen der Zulassungen und Therapieempfehlungen. Diese sind mittlerweile in der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie mit Stand April 2016 berücksichtigt. Da aber aktuell keine vergleichenden Studien zum Einsatz der neuen Therapieoptionen wie Signaltransduktionsinhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vorliegen und auch keine Daten zu deren sequentiellern Einsatz existieren, kann ein sequentieller Therapiealgorithmus derzeit nicht abgeleitet werden (18).

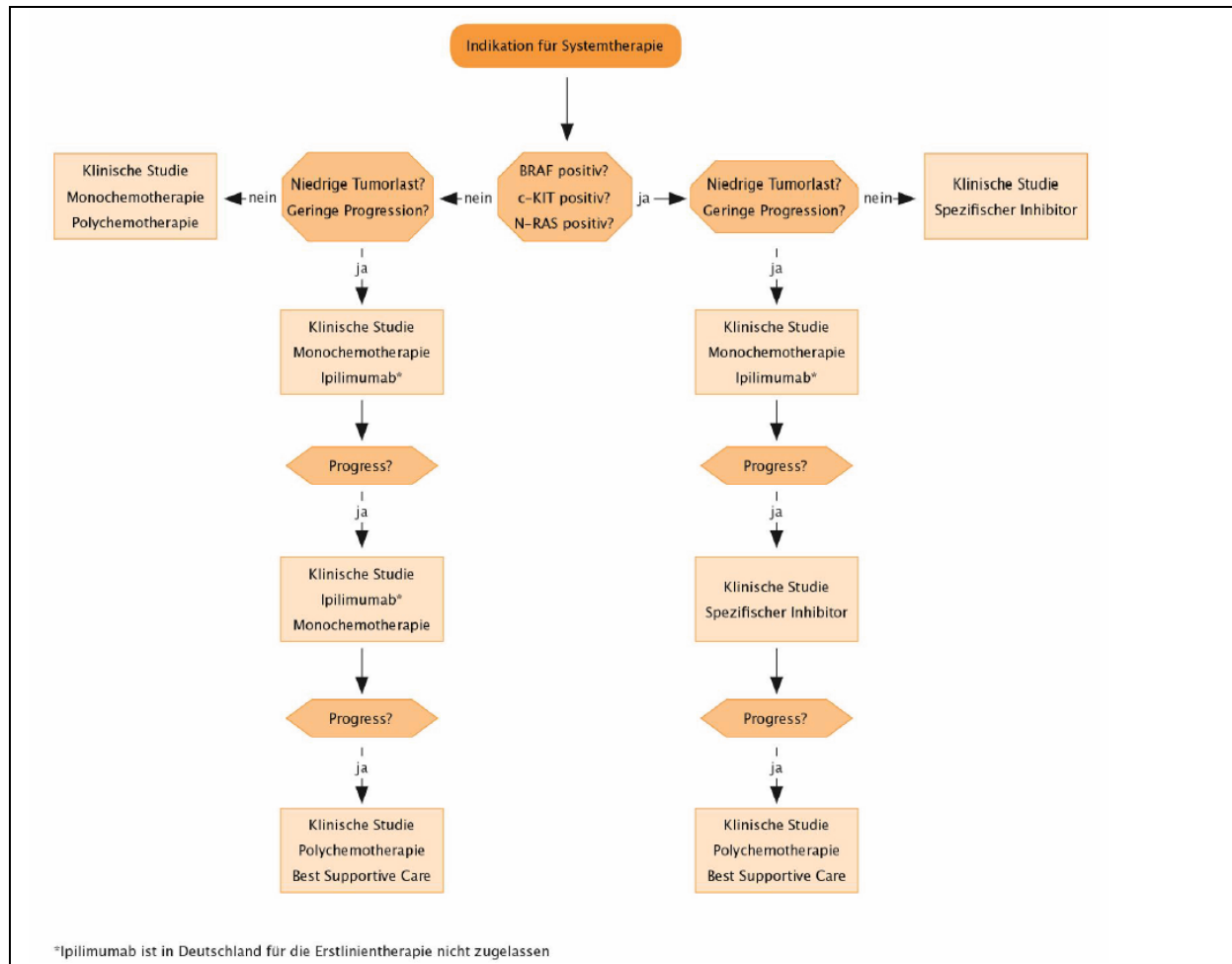


Abbildung 3-1: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resezierbaren Stadium III (17)

Wie der Algorithmus verdeutlicht, soll die Therapieentscheidung bzw. die Entscheidung zur Therapiesequenz von der klinischen Beurteilung der Tumorlast und der Progression geleitet werden. Zudem sollten molekulare Tumorsubtypen berücksichtigt werden. Der Einschluss in klinische Studien mit experimentellen Substanzen soll stets geprüft werden. Bei allen Systemtherapien sind die Vor- und Nachteile, insbesondere hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Substanzen, patientenindividuell abzuwägen (17).

Die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab soll nach Angaben der aktuell gültigen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ unabhängig vom Mutationsstatus in Erwägung gezogen werden. Hier ist zu bemerken, dass zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung Ipilimumab für die Erstlinientherapie nicht zugelassen war (17), was sich allerdings in der Zwischenzeit geändert hat.

Zudem stehen seit der Erstellung der S3-Leitlinie mit den Anti-PD-1-Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab weitere Immunonkologika zur Verfügung, die in der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie bereits berücksichtigt sind.

Laut den aktuellen Empfehlungen sind die Anti-PD-1-Antikörper als Monotherapie oder in Kombination mit einem Anti-CTLA-4-Antikörper wie Ipilimumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus einzusetzen (18).

Darüber hinaus stehen bei Patienten mit einem BRAF-V600-positivem Melanom zusätzliche therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Die Therapie soll mit einem BRAF-Inhibitor durchgeführt werden. Als zugelassene Substanzen sind aktuell Vemurafenib und Dabrafenib verfügbar. Gemäß den Empfehlungen in der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie soll die Therapie mit einem BRAF-Inhibitor nur noch in Kombination mit einem MEK-Inhibitor wie Trametinib (in Kombination mit Dabrafenib) sowie Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib) erfolgen (18).

Die BRAF-Inhibitoren wirken hochspezifisch nur auf Zellen mit aktivierender BRAF-V600-Mutation (30), weshalb sie ausschließlich Patienten mit entsprechender Mutation zur Verfügung stehen. Das bedeutet, dass BRAF-Inhibitoren bei über der Hälfte der Patienten mit Melanom keine Therapieoption darstellen. Eine gezielte molekulare Therapie ist, zumindest nach Maßgabe des Wirkmechanismus, bei Tyrosinkinase KIT (CKIT)-Mutation mit Imatinib möglich (17, 18, 34, 35). Imatinib ist für diese Anwendung in Deutschland nicht zugelassen.

Für Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom werden in der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) verschiedene Chemotherapieregimes genannt, wobei die Monotherapie mit Dacarbazin als bisherige Standardtherapie gilt. Nachrangig erwähnt werden verschiedene Polychemotherapien, die höhere Ansprechraten verglichen zur Monochemotherapie zeigen, jedoch kein signifikant längeres Gesamtüberleben bei deutlich erhöhter Toxizität aufweisen. In der S3-Leitlinie ist Dacarbazin aber ausdrücklich nur mit Empfehlungsgrad 0 ausgewiesen („Empfehlung offen“) (17). In der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie ist der Stellenwert der Mono- und Polychemotherapien aufgrund neuer Evidenz deutlich herabgestuft: Nur wenn überlegene Therapieoptionen wie Anti-PD-1-Antikörper oder BRAF/MEK-Inhibitoren nicht in Frage kommen, kann eine Monochemotherapie mit Dacarbazin bzw. eine Polychemotherapie als eine etablierte Systemtherapie Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden. Sowohl die Mono- als auch die Polychemotherapie sind nur mit Empfehlungsgrad 0 ausgewiesen („Empfehlung offen“) (18). Die Beschlussfassung des G-BA zu Pembrolizumab bestätigt, dass Dacarbazin bei therapienaiven Patienten keine ZVT im Anwendungsgebiet mehr darstellt (36).

In der NCCN-Leitlinie (V2.2016) wird unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus Nivolumab als zu bevorzugende Therapie in der Kategorie 1 (einstimmiger NCCN-Konsensusentscheid auf Basis hochwertiger Evidenz) in der Erstlinien-Therapie genannt, Ipilimumab als zu bevorzugende Therapie in der Kategorie 1 in der Zweitlinien- oder nachfolgenden Therapie (Abbildung 3-2) (35). Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowie die Monotherapie mit Pembrolizumab werden als Therapieoptionen sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinien- oder nachfolgenden Therapie aufgeführt (Abbildung 3-2). Eine zielgerichtete Therapie bei BRAF-V600-Mutation mit Dabrafenib in Kombination

mit Trametinib (seit September 2015 auch in Deutschland zugelassen) bzw. mit Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib (seit November 2015 auch in Deutschland zugelassen) wird in der Erstlinien-Therapie und der Zweitlinien- oder nachfolgenden Therapie jeweils als bevorzugte Therapie in der Kategorie 1 genannt, wenn ein frühzeitiges Ansprechen klinisch erforderlich ist; in allen Therapielinien wird ebenfalls die Monotherapie mit Vemurafenib bzw. Dabrafenib genannt, jedoch nicht als zu bevorzugende Therapie in der Kategorie 1 (Abbildung 3-2). Zytotoxische Regime und Biochemotherapeutika sind in Abbildung 3-3 aufgeführt (35).

In der aktuellen ESMO-Leitlinie mit Stand Juli 2015 werden Nivolumab sowie Ipilimumab ebenfalls unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und unabhängig vom Vorbehandlungsstatus (therapienaiv oder vorbehandelt) empfohlen; als zielgerichtete Therapie bei BRAF-V600-Mutation und hoher Krankheitslast wird die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib ebenfalls in der ESMO-Leitlinie empfohlen (37).

Die Empfehlungen der Leitlinie des National Collaborating Centre for Cancer (NCCC) (38), das im Auftrag des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) arbeitet, entspricht den Empfehlungen der beiden nationalen Leitlinien (AWMF und DGHO).

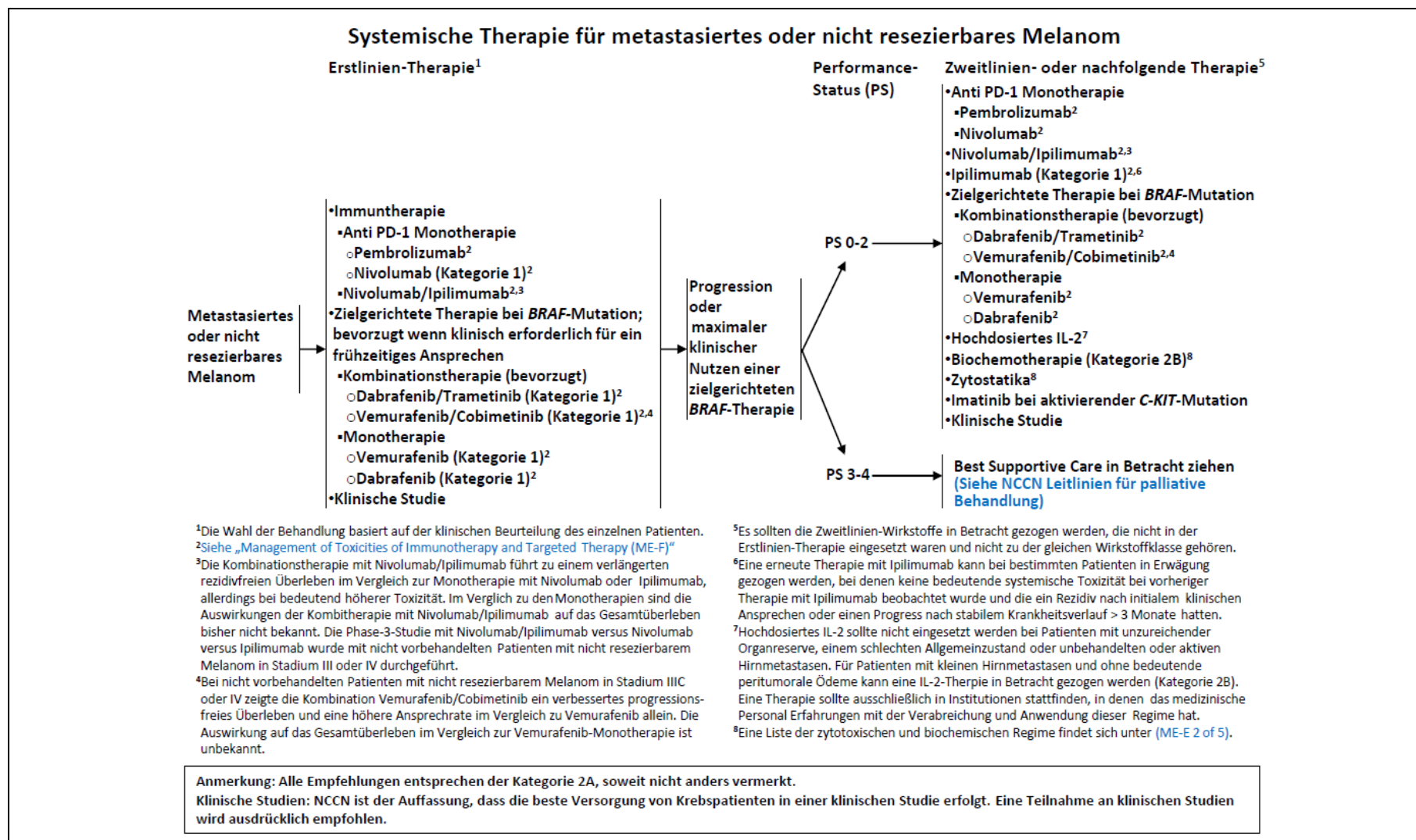


Abbildung 3-2: Therapieoptionen bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom gemäß NCCN-Leitlinie V2.2016. Übersetzung der Folie ME-E 1 von 6 (35).

Andere systemische Therapien

Zytotoxische Regime für das metastasierende Melanom¹

- Dacarbazin
- Temozolomid
- Paclitaxel
- Albumin-gebundenes Paclitaxel
- Carboplatin/Paclitaxel

Biochemotherapie für das metastasierende Melanom¹

- Dacarbazin oder Temozolomid und Cisplatin oder Carboplatin, mit oder ohne Vinblastin oder Nitrosoharnstoff, und IL-2 und Interferon alfa-2b (Kategorie 2B)

Biochemotherapie zur adjuvanten Behandlung von Hochrisiko-Melanomen

- Dacarbazin, Cisplatin, Vinblastin, IL-2 und Interferon alfa-2b (Kategorie 2B)

¹Generell schließen die Optionen für die Frontlinien-Therapie des metastasierenden Melanoms Immuntherapie und zielgerichtete Therapie ein.

**Anmerkung: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, soweit nicht anders vermerkt.
Klinische Studien: NCCN ist der Auffassung, dass die beste Versorgung von Krebspatienten in einer klinischen Studie erfolgt. Eine Teilnahme an klinischen Studien wird ausdrücklich empfohlen.**

Abbildung 3-3: Zytotoxische Regime und Biochemotherapeutika gemäß NCCN-Leitlinie V2.2016. Übersetzung der Folie ME-E 2 von 6 (35).

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.

Das maligne Melanom ist eine häufige Krebserkrankung in Deutschland und liegt bei den Frauen mit einem prozentualen Anteil von 4,6 % und bei den Männern von 4,1 % jeweils an fünfter Stelle aller Krebsneuerkrankungen (8). Bundesweite epidemiologische Daten zum fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) malignen Melanom bei Erwachsenen in Deutschland liegen nicht vor.

Die zur Darstellung der Inzidenz und Prävalenz herangezogenen Datenquellen differenzieren zunächst nicht nach Krankheitsstadien oder Resezierbarkeit des Tumors. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen im Anwendungsgebiet zunächst auf die Erkrankung des malignen Melanoms in der Gesamtheit. Die Prognose der Erkrankungshäufigkeit bis zum Jahr 2021 wird anschließend ebenfalls auf alle Patienten mit malignem Melanom bezogen.

Zur Berechnung der Zielpopulation werden im Weiteren zusätzlich recherchierte Datenquellen diskutiert und herangezogen, da sich die Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auf erwachsene Patienten mit malignem Melanom beschränkt, die sich in einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Stadium befinden.

Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland

Nach der Publikation "Krebs in Deutschland 2011/2012" des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) erkrankten im Jahr 2012 in Deutschland 10 420 Frauen und 10 400 Männer (gesamt: 20 820 Personen) an einem malignen Melanom in allen Krankheitsstadien (AJCC-Stadien I bis IV). Dies entspricht einer jährlichen rohen Neuerkrankungsrate von 25,3 pro 100 000 für Frauen und 26,5 pro 100 000 für Männer. Die Prognose für das Jahr 2016 geht von 12 300 Neuerkrankungen bei Männern und 12 200 Neuerkrankungen bei Frauen (gesamt: 24 500 Personen) aus (8).

Hinzu kommen noch etwa 6000 in situ Melanome, die noch frühzeitiger mehrheitlich bei Frauen entdeckt wurden; diese in situ Melanome (AJCC-Stadium 0) werden bei den Publikationen von RKI und GEKID ausgeschlossen und daher nicht berichtet (8, 39, 40).

In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2012 für Frauen bei 59 Jahren, für Männer bei 67 Jahren (8). Das höhere Erkrankungsrisiko und die deutlich höheren Erkrankungsraten jüngerer Frauen (< 55 Jahre) und älterer Männer (> 55 Jahre) schlägt sich darin nieder, dass Männer im Mittel acht Jahre später erkranken als Frauen (8). Die altersspezifischen jährlichen Neuerkrankungsraten nach Geschlecht sind in der Abbildung 3-4 dargestellt.

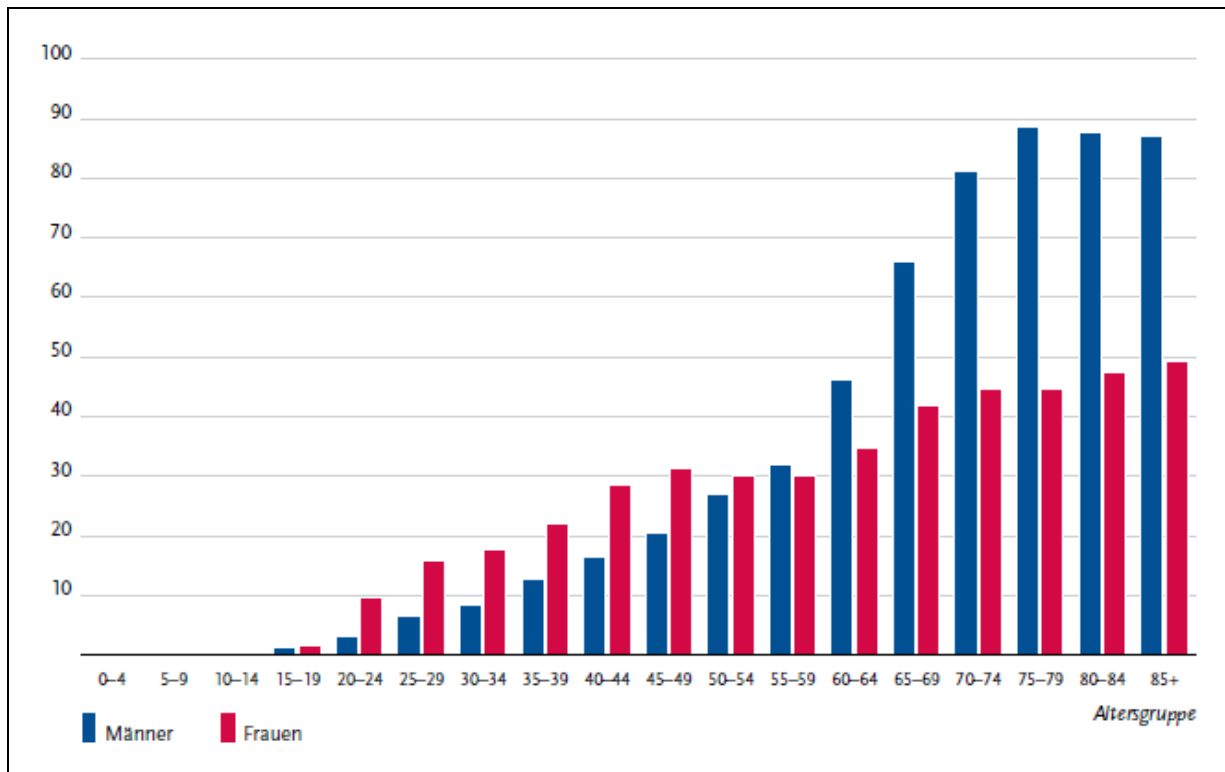


Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (jeweils pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43 (AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2011-2012 (8)

Während das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2000 noch bei 58 Jahren für Männer und 56 Jahren für Frauen lag, stieg es bis zum Jahr 2008 kontinuierlich auf 66 Jahre bei Männern und 60 Jahre bei Frauen (41-43). Bei den Männern blieb das mittlere Erkrankungsalter in den Jahren 2009 und 2010 mit 66 Jahren konstant und stieg im Jahr 2012 leicht auf 67 Jahre; bei den Frauen sank es auf 58 Jahre im Jahr 2010 und stieg im Jahr 2012 leicht auf 59 Jahre (8, 40-43).

Einen vergleichbaren Trend beschreiben Breitbart et al. 2012: In einer Untersuchung zu den Auswirkungen eines flächendeckenden Hautkrebscreenings nimmt die Inzidenz neudiagnostizierter Fälle insbesondere bei Frauen und jungen Patienten zu (11). Ob sich das mittlere Erkrankungsalter in den folgenden Jahren zumindest nicht weiter nach oben verschieben wird, ist derzeit in der Diskussion.

Von 1980 bis 2004 stieg die absolute Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an malignem Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) altersstandardisiert nach Europastandard um etwa das Vierfache bei Frauen und etwa das Dreifache bei Männern an (44). Die Auswertung der Jahre 1999 bis 2012 ergab einen Anstieg der Inzidenz für das maligne Melanom sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Allein im Jahr 2008 ist eine deutliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit um 15 – 20 % zu verzeichnen, wobei die Sterberaten relativ konstant verlaufen, wie Abbildung 3-5 zu entnehmen ist (8). Als Hauptursachen für den Anstieg der gemeldeten Inzidenz kann auf die zunehmende Belastung der Haut durch den Risikofaktor UV-Strahlen, insbesondere in der Kindheit und Jugend, sowie auf die verstärkte Aufmerksamkeit gegenüber verdächtigen Hautveränderungen sowohl bei der Bevölkerung als auch bei Ärzten zurückgeführt werden.

Zusätzlich haben seit 2008 gesetzlich krankenversicherte Personen ab dem 35. Lebensjahr alle 2 Jahre Anspruch auf eine ärztliche Untersuchung der Haut. Die sprunghaft gestiegene Anzahl der Neuerkrankungen, die im Jahr 2008 zu verzeichnen ist, kann als Folge der vermehrt gestellten Erstdiagnosen im Rahmen dieser Screeninguntersuchung interpretiert werden. Intention des Hautkrebsscreenings ist es, Patienten rechtzeitig in einem frühen Stadium der Erkrankung zu erkennen, damit diese eine kurative Therapie erhalten können. Auch wenn ein messbarer positiver Einfluss durch Aufklärung, Vorsorge und Früherkennung in den kommenden Jahren noch abzuwarten ist, darf angenommen werden, dass die Früherkennungsmaßnahmen dazu führen können, dass die Neudiagnose von Melanomen in einem bereits fortgeschrittenen, späten Stadium zukünftig abnehmen wird.

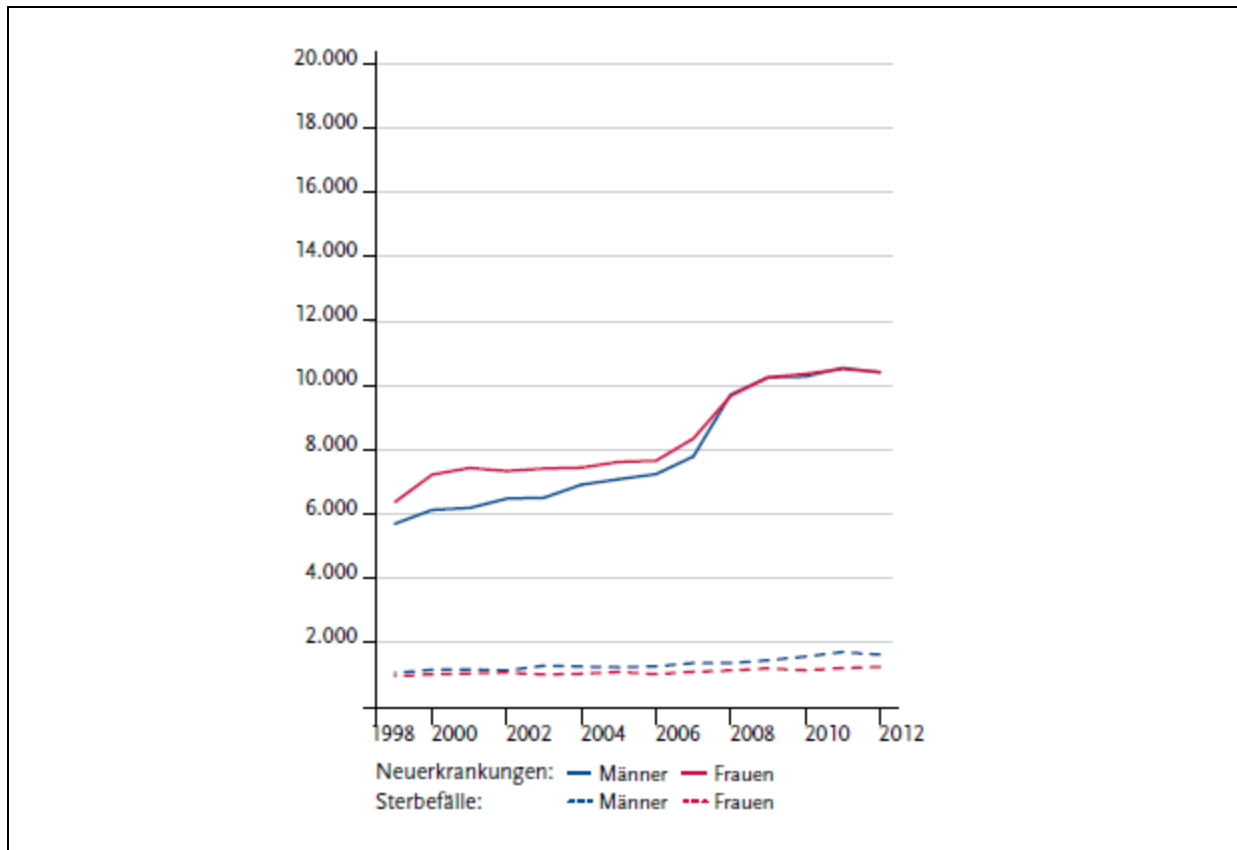


Abbildung 3-5: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 1999-2012 (8)

Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland

Die Recherche nach aktuellen Angaben zur Prävalenz von malignem Melanom ergab für das Jahr 2012 eine 5-Jahres-Prävalenz von 47 100 Frauen und von 45 000 Männern (insgesamt 92 100 Personen). D.h. bei der angegebenen Anzahl von Frauen bzw. Männern war in den fünf vorausgegangenen Jahren ein malignes Melanom diagnostiziert worden (5-Jahres-Prävalenz), wobei die AJCC-Stadien I bis IV der Erkrankung berücksichtigt wurden (8).

Die nachstehende Tabelle 3-B weist für Deutschland verschiedene Periodenprävalenzen für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) aus, die zuletzt für das Jahr 2004 verfügbar sind und demnach nicht mehr den aktuellen Stand widerspiegeln (44).

Tabelle 3-B: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (AJCC-Stadien I bis IV) nach Geschlecht und Altersgruppen. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2004¹

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz	2-Jahres-Prävalenz	3-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz
Frauen					
0-39	1900	3600	5100	7600	11 500
40-49	1300	2500	3600	5600	9300
50-59	1400	2700	3800	5800	9600
60-69	1600	3100	4500	6800	11 500
70+	2000	3800	5500	8400	14 300
Gesamt	8100	15 600	22 400	34 200	56 300
Männer					
0-39	800	1500	2100	3100	4800
40-49	800	1500	2200	3300	5200
50-59	1100	2100	3000	4600	7200
60-69	1900	3600	5100	7600	11 900
70+	1600	2900	4000	5700	9600
Gesamt	6200	11 700	16 400	24 300	38 700
1) Daten wie in der Quelle berichtet. Abweichungen in der Summe (gesamt) ergeben sich vermutlich durch Rundung; die in der Originalquelle angegebenen Prozentzahlen werden hier nicht wiedergegeben.					
Quelle: Robert Koch-Institut 2010 (44)					

Der Anstieg der Prävalenz ist nach Darstellung des RKI mit der steigenden Inzidenz, der verbesserten Überlebensrate und demografischen Veränderungen begründbar (41, 44). Da die Inzidenz des malignen Melanoms bei etwa gleichbleibender Sterberate von 2004 bis 2008 anstieg (Abbildung 3-5), ist ebenso von steigender Prävalenz des malignen Melanoms nach 2012 auszugehen. Denn die 5-Jahres-Prävalenz war von insgesamt 69 380 Personen im Jahr 2008 über insgesamt 74 931 Personen im Jahr 2009, insgesamt 79 731 Personen im Jahr 2010, insgesamt 84 805 Personen im Jahr 2011 (45) auf insgesamt 92 100 Personen im Jahr 2012 (8) angestiegen. Dies entspricht einem Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz um rund 33 % vom Jahr 2008 bis zum Jahr 2012.

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.

Schätzung der Inzidenz und Prävalenz in den nächsten 5 Jahren

Wie oben beschrieben, konnten aktuelle Inzidenzangaben zum malignen Melanom in veröffentlichten Datenquellen des RKI und GEKID identifiziert werden. Diese Quellen stellen die Grundlage dar, um die Inzidenz für die nächsten 5 Jahre (2017-2021) in einer eigenen Berechnung abzuschätzen. Die Daten des RKI und GEKID weichen leicht voneinander ab, weshalb die Inzidenz für die nächsten 5 Jahre im Folgenden mit beiden Datenquellen jeweils separat modelliert wird. Die Ergebnisse dieser beiden Varianten sind als Spannbreite (Untergrenze bzw. Obergrenze) für die Entwicklung der Inzidenz in den Jahren 2017-2021 anzusehen, womit die Schätzung realistisch sein dürfte. Aus methodischer Sicht sind die Grundannahmen und die Vorgehensweisen nachfolgend beschrieben.

Inzidenzprognose, Variante 1: Daten GEKID

Die Basis für die Inzidenzberechnung der nächsten 5 Jahre in Variante 1 stellen die publizierten Fallzahlen für Deutschland (Neuerkrankungen) der GEKID für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) dar, getrennt nach Männern und Frauen mit dem Datenstand Dezember 2014 (siehe Abbildung 3-6) (39). Der Übersichtlichkeit halber sind zunächst die Inzidenzdaten aus den Jahren 2003 bis 2012 in einer Abbildung (Abbildung 3-6) visualisiert.

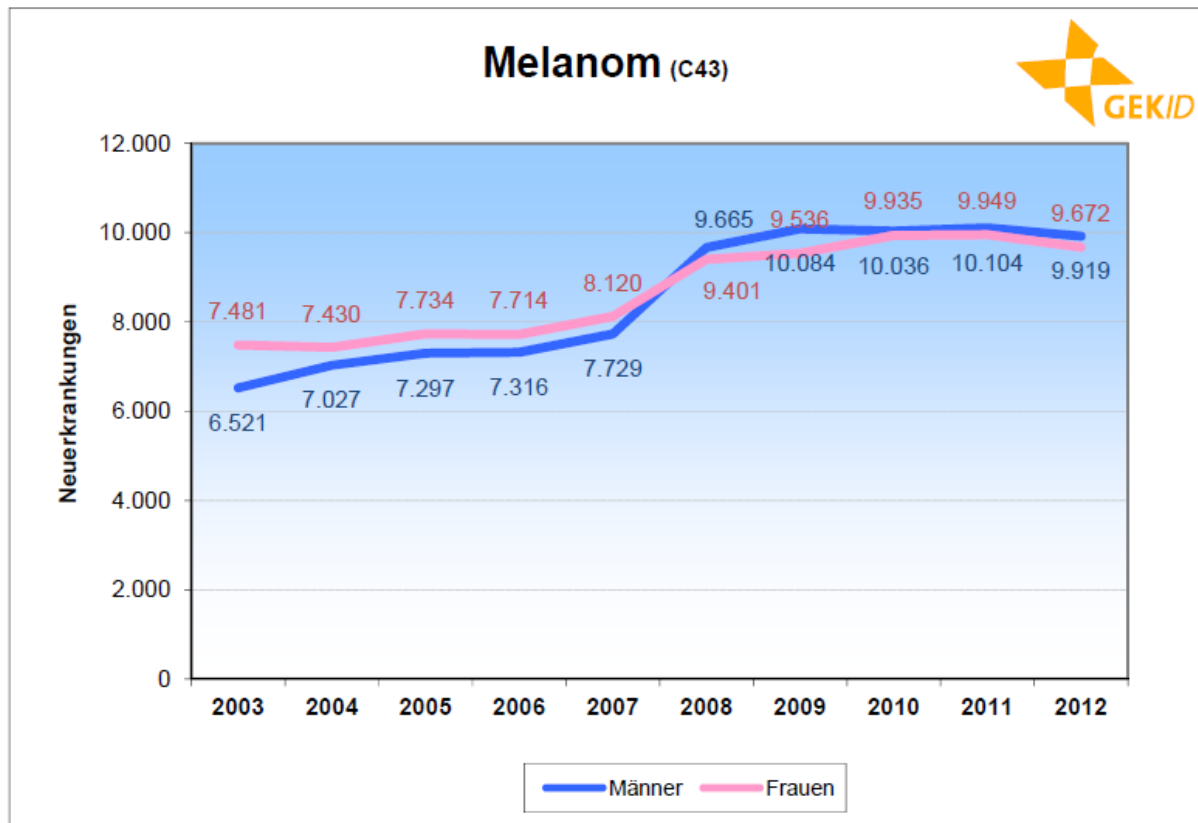


Abbildung 3-6: Neuerkrankungen an malignem Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2003-2012. Quelle: GEKID (39)

Abbildung 3-6 ist zu entnehmen, dass nach Einführung des Hautkrebscreenings im Jahr 2008 die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten sprunghaft zunahm und auch in den Jahren 2009 bis 2012 höher als in den Jahren vor 2008 lag.

Für die Abschätzung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren ist es daher notwendig, eine realistische Annahme zur Weiterentwicklung des Trendverlaufes zu treffen. Aus diesem Grund werden für die Trendprognose die Daten nach Einführung des Hautkrebscreenings, also aus den Jahren 2008, 2009, 2010, 2011 und 2012 zu Grunde gelegt (Tabelle 3-C). Diese fünf Datenpunkte stellen die Grundlage für eine lineare Regression dar, mittels derer die Inzidenz, getrennt nach Frauen und Männern, für die zukünftigen Jahre bis 2021 abgeschätzt wird. Eine Abschätzung der Trendentwicklung unter Berücksichtigung von früheren Daten spiegelt die Realität nicht adäquat wider, da dies wegen der sprunghaften Zunahme im Jahr 2008 zu einer Überschätzung der Neuerkrankungen in den folgenden Jahren führen würde.

Tabelle 3-C: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008-2012, GEKID

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	9665	9401	19 066
2009	10 084	9536	19 620
2010	10 036	9935	19 971
2011	10 104	9949	20 053
2012	9919	9672	19 591
Quelle: GEKID-Tabellenabfrage (46)			

Die lineare Regression über die in Tabelle 3-C dargestellten Zahlen zu Neuerkrankungen pro Jahr ergab folgende Gleichungen nach Geschlecht, wobei y die Anzahl der Neuerkrankungen und x das Jahr bezeichnet:

Männer: $y = 52,6612x - 95\,887,5058$ ($R^2 = 0,2127$)

Frauen: $y = 95,5199x - 182\,296,3736$ ($R^2 = 0,3891$)

Die Regression weist bei den Männern ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,2127$ und bei den Frauen von $R^2 = 0,3891$ auf. Damit können rund 21 % bzw. rund 39 % der Gesamtvariabilität bei Männern und Frauen durch das jeweilige Modell erklärt werden. Diese vergleichsweise schwachen Korrelationen lassen sich in beiden Gruppen durch die jeweils abnehmende Zahl der Neuerkrankungen im letzten gegenüber dem vorletzten Jahr der Dokumentation erklären und werden im Rahmen der Inzidenzschätzung in Form von Varianten bewusst in Kauf genommen.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2017 bis 2021 die in Tabelle 3-D aufgeführten Inzidenzen erhalten. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern kann nach dieser Berechnung auf Basis der GEKID-Daten eine Inzidenzzunahme in den kommenden Jahren erwartet werden.

Tabelle 3-D: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2017-2021, eigene Berechnung auf Basis der GEKID-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2017	10 330	10 367	20 697
2018	10 383	10 463	20 846
2019	10 435	10 558	20 994
2020	10 488	10 654	21 142
2021	10 541	10 749	21 290
Quelle: Eigene Berechnung basierend auf GEKID (46)			

Inzidenzprognose, Variante 2: Daten RKI

Die Basis für die Inzidenzberechnung der nächsten 5 Jahre stellen in Variante 2 die aktuellsten publizierten Fallzahlen für Deutschland (Neuerkrankungen) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) dar, getrennt nach Männern und Frauen. Es wurden wie in Variante 1 nur publizierte Daten nach Einführung des Hautkrebsscreening im Jahr 2008 herangezogen. Die Daten sind in Tabelle 3-E zusammengefasst (47). In den Altersgruppen 0-4 Jahre, 5-9 Jahre sowie 10-14 Jahre sind jeweils < 5 Fälle dokumentiert, deren genaue Anzahl aus Datenschutzgründen nicht publiziert ist (47). Daher wurde für diese Altergruppen von der Klassenmitte von jeweils 2 Fällen ausgegangen.

Tabelle 3-E: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008-2011, RKI

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	9714	9668	19 382
2009	10 246	10 251	20 497
2010	10 272	10 352	20 624
2011	10 546	10 512	21 058
2012	10 399	10 419	20 818

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2015 (47)

Die lineare Regression über die in Tabelle 3-E dargestellten Zahlen zu Neuerkrankungen pro Jahr ergab folgende Gleichungen nach Geschlecht, wobei y die Anzahl der Neuerkrankungen und x das Jahr bezeichnet:

$$\text{Männer: } y = 167x - 325\,434,6 \quad (R^2 = 0,7033)$$

$$\text{Frauen: } y = 176,3x - 344\,122,6 \quad (R^2 = 0,6971)$$

Die Regression weist bei den Männern und Frauen jeweils ein vertretbares Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,7033$ bzw. von $R^2 = 0,6971$ auf. Damit können jeweils rund 70 % der Gesamtvariabilität bei Männern und Frauen durch das jeweilige Modell erklärt werden.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2017 bis 2021 die in Tabelle 3-F aufgeführten Inzidenzen erhalten. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern kann nach dieser Berechnung auf Basis der RKI-Daten eine Inzidenzzunahme in den kommenden Jahren erwartet werden.

Tabelle 3-F: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2017-2021, eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2017	11 404	11 475	22 879
2018	11 571	11 651	23 222
2019	11 738	11 827	23 566
2020	11 905	12 003	23 909
2021	12 072	12 180	24 252

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (47)

Die Ergebnisse für die modellierten Inzidenzdaten der Jahre 2017-2021 in beiden Varianten sind in Tabelle 3-G zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-G: Gegenüberstellung der Varianten zur Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) bei Männern und Frauen zusammen für die Jahre 2017-2021, eigene Berechnungen auf Basis von GEKID- und RKI-Daten

Jahr	Untergrenze – Inzidenzschätzung auf Basis von GEKID-Daten (Variante 1)	Obergrenze – Inzidenzschätzung auf Basis von RKI-Daten (Variante 2)
2017	20 697	22 879
2018	20 846	23 222
2019	20 994	23 566
2020	21 142	23 909
2021	21 290	24 252

Quelle: Eigene Berechnungen basierend auf GEKID (46) und Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (47)

Als Untergrenze der inzidenten Fälle von malignem Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) können demnach im Jahr 2021 insgesamt 21 290 erwartet werden, während die Obergrenze auf insgesamt 24 252 hinweist (Tabelle 3-G).

Prognose zur 5-Jahres-Prävalenz

Die Basis der Prävalenzschätzung für die nächsten 5 Jahre stellen die aktuellsten publizierten 5-Jahres-Prävalenzdaten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV), getrennt nach Männern und Frauen, für die Jahre 2008 bis 2012 in Deutschland dar (8, 45). Andere verwertbare Prävalenzangaben für Deutschland konnten nach ausführlicher Recherche nicht identifiziert werden. Da sich die nachfolgende

Modellierung der Prävalenzentwicklung auf Angaben von 5-Jahres-Prävalenzen bezieht, ist diese Berechnung in ihrer Interpretation Limitationen unterworfen.

Um die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz in den kommenden 5 Jahren abzubilden, wurde analog zur Vorgehensweise bei der Inzidenzberechnung eine lineare Regression basierend auf den publizierten Daten der 5-Jahres-Prävalenz des RKI für die Jahre 2008, 2009, 2010, 2011 und 2012 berechnet (Tabelle 3-H). Auch für diese Prognose wurden keine publizierten Daten vor der Einführung des Hautkrebscreenings im Jahr 2008 verwendet, um eine Überschätzung zu vermeiden.

Tabelle 3-H: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2012, RKI

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008 ^a	33 399	35 981	69 380
2009 ^a	36 278	38 653	74 931
2010 ^a	38 720	41 011	79 731
2011 ^a	41 341	43 464	84 805
2012 ^b	45 000	47 100	92 100

a) Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (45)
b) Quelle: Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (8)

Die lineare Regression über die in Tabelle 3-H dargestellten 5-Jahres-Prävalenzen pro Jahr ergab folgende Gleichungen nach Geschlecht, wobei y die Anzahl der Neuerkrankungen und x das Jahr bezeichnet:

Männer: $y = 2826,5x - 5\,642\,120,5$ ($R^2 = 0,9946$)

Frauen: $y = 2704,9x - 5\,395\,607,2$ ($R^2 = 0,9929$)

Die Regression weist sowohl bei den Männern als auch den Frauen jeweils ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,9946$ bzw. $R^2 = 0,9929$) auf. Damit kann nahezu 100 % der Gesamtvariabilität bei Männern und Frauen durch das jeweilige Modell erklärt werden.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2017 bis 2021 die in Tabelle 3-I aufgeführten 5-Jahres-Prävalenzen erhalten. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern kann nach dieser Schätzung auf Basis der RKI-Daten eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz von 118 909 Personen insgesamt auf 141 035 Personen insgesamt in den kommenden Jahren erwartet werden, wobei die Zunahme bei den Frauen mit 10 820 Personen etwas geringer ausfällt als bei den Männern mit 11 306 Personen.

Tabelle 3-I: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2017-2021, eigene Berechnung auf Basis von RKI-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2017	58 733	60 176	118 909
2018	61 560	62 881	124 441
2019	64 386	65 586	129 972
2020	67 213	68 291	135 503
2021	70 039	70 996	141 035

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf ZfKD im RKI (45)

Die vorgelegte Prävalenzprognose beruht auf der linearen Extrapolation von Angaben des RKI zur 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms unter Berücksichtigung aller Stadien I bis IV der Jahre 2008 bis 2012. Die Prognose ist mit Unsicherheiten behaftet. Denn bei dieser Vorgehensweise wurde vorausgesetzt, dass sich die Inzidenz, die Melanom-Mortalität und die Bevölkerung ab dem Jahr 2017 analog zum Zeitraum von 2008 bis 2012 entwickeln. Diese Unsicherheiten wurden in Kauf genommen, da bei einem alternativen Ansatz keine geringere Unsicherheit zu erwarten wäre. Bei dem alternativen Ansatz basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz von 2008, der Prognose der Inzidenzraten und der Bevölkerungsvorausberechnung vom Statistischen Bundesamt wäre zusätzlich noch eine eigenständige Prognose der Melanom-Mortalität für die Modellierung notwendig gewesen. Somit wäre die verminderte Unsicherheit durch Verwendung der Bevölkerungsvorausberechnung durch die Prognose der Melanom-Mortalität wieder erhöht worden.

Die prognostizierten 5-Jahres-Prävalenzen des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2017-2021 (Tabelle 3-I) mögen im Vergleich zu den publizierten 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2008 bis 2012 (Tabelle 3-H) hoch anmuten. Jedoch war die 2013 publizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2010 bereits höher als die 2012 prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das 2012. So betrug die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2010 insgesamt 78 900 Personen (38 200 Männer und 40 700 Frauen) laut RKI und GEKID (40), während die Prognose für das Jahr 2012 insgesamt 73 100 Personen (36 200 Männer und 37 000 Frauen) laut RKI und GEKID umfasste (42). Insgesamt sollten die vorgelegten Prognosen der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2017-2021 (Tabelle 3-I) daher konservativ interpretiert und als Obergrenze der Prävalenzentwicklung angesehen werden.

Auch wenn in den Prognosen zur 5-Jahres-Prävalenz keine publizierten Daten vor der Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 verwendet wurden, kann der zu erwartende Effekt des Hautkrebsscreenings noch nicht adäquat abgebildet werden. Es ist zu erwarten, dass der Anteil der Patienten, die erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung neu diagnostiziert werden, künftig geringer wird, da sie vermehrt bereits in früheren Stadien diagnostiziert werden und einem kurativen Ansatz zugänglich sind. Dieser anzunehmende

Trend kann in der Prognose der Inzidenz und der Prävalenz allerdings nicht hinreichend abgebildet werden, da die für eine solche Modellierung erforderlichen stadienspezifischen Daten fehlen.

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+Ipilimumab, E: Patienten mit fortge- schrittenem Melanom	2798 – 3756	2444 – 3282
Darunter:		
▪ E1: Therapienaiv, BRAF-positiv	794 – 950	694 – 830
▪ E2: Therapienaiv, BRAF-negativ	932 – 1115	815 – 974
▪ E3: Vorbehandelt (darunter BRAF-positiv)	1072 – 1691 (493 – 778)	936 – 1478 (431 – 680)
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-positiv = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAF-negativ = BRAF-V600-Mutation-negativ; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

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.

Laut dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beläuft sich die Zielpopulation auf insgesamt ca. 3500 bis 4500 Patienten (ca. 3000 vorbehandelte und 500 bis 1500 therapienaive Patienten) (23, 48). Hierfür zitiert das IQWiG die ca. 3100 vorbehandelten Patienten aus dem G-BA-Beschluss des ersten Verfahrens zu Ipilimumab vom 02.08.2012 (49) sowie die 500 bis 1500 therapienaiven Patienten aus dem G-BA-Beschluss des zweiten Verfahrens zu Ipilimumab vom 05.06.2014 (50). Gegenüber dem ersten Bewertungsverfahren zu Ipilimumab wurde im zweiten Verfahren zu Ipilimumab die Operationalisierung des Begriffs „Vorbehandlung“ korrigiert. Unabhängig jedoch von einem abgeänderten Verständnis des Begriffs „Vorbehandlung“ sind die therapienaiven GKV-Patienten in der Gesamtzahl von ca. 3100 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom enthalten, die sich aus der bisherigen Spruchpraxis ergeben, und führen nicht zu einer Obergrenze der Patientenzahl von 4500 Patienten.

Aufgrund der divergierenden Patientenzahlen werden für die Angaben zur Anzahl der (GKV)-Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-1 die im Folgenden dargestellten eigenen Berechnungen von B-MS herangezogen.

E: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Melanom beläuft sich auf 2798 bis 3756. Die korrespondierende Anzahl der GKV-Patienten beträgt 2444 bis 3282 (Tabelle 3-1).

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde aufgrund der Datenverfügbarkeit (s.u.) quantifiziert, und zwar durch Addition der Anzahl der therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen (E1 + E2) und der Anzahl der vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen (E3). Die einzelnen Schritte sind im Folgenden beschrieben.

E1 + E2: Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen

Die Teilpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen im Referenzjahr insgesamt setzt sich zusammen aus zwei Gruppen:

- A. Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen (inzidente Patienten), die definitionsgemäß therapienaiv sind, und
- B. Gruppe der Erwachsenen mit therapienaiven fortgeschrittenen Melanomen, die nicht erst im selben Jahr (Referenzjahr) erkrankt sind, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten).

In die Berechnungen zur Quantifizierung der Teilpopulation fließen die nachfolgend beschriebenen Daten ein. Da keine aktuellen bundesweiten Angaben zur Inzidenz von neu-erkrankten Patienten bzw. zur Prävalenz therapieaiver Patienten mit malignem Melanom nach dem fortgeschrittenen Krankheitsstadium bzw. Resezierbarkeit identifiziert werden konnten, wurden recherchierte Datenquellen bzw. Informationen zu den einzelnen Fragestellungen herangezogen. Die Quantifizierung der Zielpopulation von therapieaiven Erwachsenen mit „fortgeschrittenen“ Melanomen i.S.d. Charakterisierung in Abschnitt 3.2.1 – d.h. nicht resezierbaren Melanomen in Stadien III und IV – wurde daher in mehreren konsekutiven Schritten vorgenommen. Diese Herangehensweise ist mit Limitationen behaftet, weshalb die zu den einzelnen Punkten herangezogenen Quellen erläutert und Unsicherheiten diskutiert werden.

A. Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen (inzidente Patienten)

Daten zur bundesweiten Inzidenz in Deutschland können weder zu einzelnen Erkrankungsstadien (hier III + IV) noch zum Anteil der davon R0-resezierbaren Patienten identifiziert werden. Daher wurde zunächst (1.) die Gesamtinzidenz von malignem Melanom bei Erwachsenen ermittelt. Im nächsten Schritt (2.) wurde der Anteil der Stadien III sowie IV erhoben und im Anschluss (3.) der Anteil der nicht R0-resezierbaren Patienten in den Stadien III sowie IV geschätzt.

1. Inzidente Patienten – Gesamtinzidenz von malignem Melanom bei Erwachsenen

Als Grundlage für die Berechnung der Gesamtinzidenz der Erkrankung bei Erwachsenen dienen die aktuellsten Daten der GEKID, getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, für das Jahr 2012 (Tabelle 3-J) (46). Die Inzidenz bei Erwachsenen ermittelt sich (getrennt nach Geschlecht) aus der Fallzahl gesamt minus der Altersgruppen 0 – 4 Jahre, 5 – 9 Jahre, 10 – 14 Jahre und für die anteilige Berücksichtigung der 15- bis 17-Jährigen, also von 3/5 der Fälle in der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Die berechnete Inzidenz des malignen Melanoms bei erwachsenen Männern liegt bei 9899 Fällen und bei erwachsenen Frauen bei 9637 Fällen, was einer Gesamtinzidenz von 19 537 Fällen bei erwachsenen Patienten für das Referenzjahr entspricht. Bei geschätzten Fallzahlen, die anhand von Prozentangaben ermittelt wurden, erfolgte in Modul 3 E grundsätzlich eine Abrundung der Patientenzahlen.

Tabelle 3-J: Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2012 auf Basis von GEKID-Daten

Altersgruppen in Jahren	männlich (n)	weiblich (n)
0 – 4	0	4
5 – 9	2	7
10 – 14	7	7
15 – 19	18	29
20 – 24	53	210
25 – 29	118	271
30 – 34	157	349
35 – 39	241	417
40 – 44	459	695
45 – 49	672	968
50 – 54	729	898
55 – 59	818	777
60 – 64	1024	781
65 – 69	1225	915
70 – 74	1799	1142
75 – 79	1373	886
80 – 84	773	627
85 +	452	690
Fallzahl gesamt	9919	9672
Fallzahl \geq 18 Jahre, berechnet	9899	9637
Quelle: GEKID (46)		

2. Inzidente Patienten – Inzidenz von malignem Melanom bei Erwachsenen in Krankheitsstadien III und IV

Die Suche nach relevanten Daten zur Verteilung der inzidenten Fälle nach Stadium ergab verwertbare Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) aus insgesamt 23 bevölkerungs- und 7 einrichtungsbezogenen klinischen Krebsregistern in 10 Bundesländern im Zeitraum 2002-2011 (51). In diesem Zeitraum wurden insgesamt 61 895 Patienten analysiert. Tabelle 3-K zeigt die Anzahl inzidenter Patienten nach Stadium I bis IV, wobei Fälle mit unbekanntem Stadium ($n = 12\,499$) sowie Fälle in Stadium 0 (In-situ-Tumoren), die nicht in den Inzidenz- und Prävalenzangaben von RKI und GEKID und damit auch nicht in Tabelle 3-J enthalten sind, ausgeschlossen wurden.

Tabelle 3-K: AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Daten für die Jahre 2002-2011

Krankheitsstadium	Anzahl inzidenter Fälle (n)	Anteil des jeweiligen Stadiums ^a
Stadium I	25 681	67,7 %
Stadium II	7352	19,4 %
Stadium III	3555	9,4 %
Stadium IV	1359	3,6 %
Stadium I bis IV	37 947	100,0 %

a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt.
Quelle: Eigene Berechnungen nach Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (51)

Zusammenfassend zeigt Tabelle 3-K, dass sich 9,4 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits in Stadium III und 3,6 % der Patienten in Stadium IV befinden. Überträgt man diese Aufteilung auf die Gesamtinzidenz des malignen Melanoms bei erwachsenen Patienten, die für das Jahr 2012 in Deutschland mit 19 537 Fällen (9899 Männer und 9637 Frauen) berechnet wurde (Tabelle 3-J), besteht demnach zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 9,4 % von 19 537 = 1830 Erwachsenen bereits eine Erkrankung in Stadium III und bei 3,6 % von 19 537 = 700 Patienten in Stadium IV.

3. Inzidente Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Nicht resezierbare Patienten in Krankheitsstadien III und IV

Die chirurgische Resektion des Tumorgewebes ist bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten in den Stadien I, II und III möglich und ist deshalb als Therapie der Wahl anzusehen. Aufgrund besonderer Konstellationen (z.B. Lokalisation des Tumors) kann es jedoch vorkommen, dass bereits in diesen Stadien keine Resezierbarkeit mehr möglich ist. Dies trifft jedoch nur für eine geringe Anzahl von Patienten in den Stadien I, II, IIIA und IIIB zu (Tabelle 3-L) und wird im Folgenden vernachlässigt, da es sich in diesen Stadien nicht um Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen handelt. Im Stadium IIIC ist die Krebserkrankung bereits häufig so weit fortgeschritten, dass nach Daten von Surveillance Epidemiology and End Results (SEER17) für die US-Bevölkerung bei 5,4 % der Patienten keine Resezierbarkeit mehr gegeben ist. Bei Patienten im Stadium IV, bei denen eine Fernmetastasierung vorliegt, ist eine mögliche R0-Resektion von Tumorgewebe bzw. Metastasen im Sinne eines kurativen Therapieansatzes nur bei einer Minderheit von Patienten möglich. Die Daten nach SEER17 (52) weisen für das Stadium IV keine Angaben zur Resezierbarkeit aus (Tabelle 3-L). Äquivalente Angaben zur Resezierbarkeit des malignen Melanoms für Patienten in Deutschland konnten über eine Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Mangels Daten zum Anteil der Resezierbarkeit des Tumors im Stadium IV (Tabelle 3-L) werden diese Patienten komplett der Gruppe nicht resezierbarer Patienten zugerechnet (Tabelle 3-M). Diese Vorgehensweise hat keine Überschätzung der Anzahl der Patienten zur Folge, da Patienten in Stadium IV (metastasiert) laut Definition von fortgeschrittenem Melanom als „nicht resezierbar oder metastasiert“ ohnehin von der Zielindikation umfasst sind.

Die Daten der ADT zur AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom enthalten keine Angaben zu den jeweiligen Substadien A, B oder C (Tabelle 3-K). Daher wurden Daten des Tumorregisters München (53) herangezogen, welche die Ermittlung des prozentualen Anteils des jeweiligen Substadiums (A, B oder C) am Hauptstadium (I, II oder III) erlauben (Tabelle 3-L), da keine nationalen Daten vorhanden sind.

Tabelle 3-L: Nicht-Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom (SEER17) und Daten vom Tumorregister München (Jahre 1998-2012)

AJCC-Krankheitsstadium	Anteil nicht resezierbarer Patienten (SEER17) ^a	Anzahl Patienten nach Substadien (Tumorregister München) ^b	Anteil nach Substadium (Tumorregister München) ^c
Stadium I			
Stadium IA	2,5 %	2052	63,3 %
Stadium IB	0,6 %	1189	36,7 %
Stadium II			
Stadium IIA	1,7 %	521	52,0 %
Stadium IIB	1,3 %	374	37,3 %
Stadium IIC	1,4 %	107	10,7 %
Stadium III			
Stadium IIIA	1,8 %	74	31,1 %
Stadium IIIB	1,0 %	106	44,5 %
Stadium IIIC	5,4 %	58	24,4 %
Stadium IV	keine Angabe		
a) Roche Pharma AG 2012 (52). b) Tumorregister München 2013 (53): Gemeldete Fälle mit Angabe Substadium. c) Eigene Berechnungen auf Basis von Tumorregister München 2013 (53). AJCC = American Joint Committee on Cancer; SEER = Surveillance Epidemiology and End Results			

Es ist zu betonen, dass die Verwendung der Daten vom Tumorregister München mehreren Limitationen unterliegt, da sich die Daten auf das epidemiologische Einzugsgebiet im Raum München beziehen. Des Weiteren ist der Anteil der gemeldeten, nicht klassifizierbaren Fälle (pTN-Angaben unzureichend oder keine Angabe) mit 53,9 % hoch. Unklar ist, ob bestimmte Stadien in diesen nicht klassifizierbaren Daten besonders über- oder unterrepräsentiert sind. Eine zusätzliche Unsicherheit ist nach Angaben des Tumorregisters dadurch gegeben, dass 9,4 % der Fälle zwar den Stadien I oder III zugeordnet werden können, jedoch keine Subklassifizierung innerhalb der Stadien möglich ist (53). Aufgrund dieser Umstände beruht die im Folgenden dargestellte Abschätzung ausschließlich auf den inklusive Substadien

gemeldeten Fällen im Tumorregister München. Ungenauigkeiten sind daher nicht auszuschließen.

Tabelle 3-M fasst die Herleitung der Anzahl von neu-diagnostizierten nicht resezierbaren Erwachsenen mit Melanom in Stadien III und IV zusammen. Hierzu wurden die Anteile der jeweiligen Stadien III sowie IV (Tabelle 3-K), der entsprechenden Substadien (Tabelle 3-L) und der Nicht-Resezierbarkeit nach Substadium (Tabelle 3-L) nacheinander auf die Gesamtinzidenz von malignem Melanom (Stadien I bis IV) bei Erwachsenen (Tabelle 3-J) bezogen.

Tabelle 3-M: Herleitung der Anzahl von neu-diagnostizierten nicht resezierbaren Erwachsenen mit Melanom in Stadien III und IV

AJCC-Krankheitsstadium	Anteil des Stadiums an Stadien I bis IV ^a	Anzahl Patienten nach Stadium ^b	Anteil des jeweiligen Substadiums ^c	Anzahl Patienten nach Substadium ^b	Anteil nicht resezierbarer Patienten ^c	Anzahl nicht resezierbarer Patienten ^b
<i>I bis IV gesamt</i> (Tabelle 3-J)		19 537				
III	9,4 %	1830				
IIIA			31,1 %	569	1,8 %	10
IIIB			44,5 %	815	1,0 %	8
IIIC			24,4 %	446	5,4 %	24
IV	3,6 %	700			100 %	700
III und IV zusammen						742
a) Werte aus Tabelle 3-K. b) Eigene Berechnungen. c) Werte aus Tabelle 3-L. AJCC = American Joint Committee on Cancer						

Die Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen (inzidente Patienten), die definitionsgemäß therapienaiv sind, umfasst demnach 742 Patienten auf Basis des Jahres 2012 (Tabelle 3-M).

B. Gruppe der Erwachsenen mit therapienaiven fortgeschrittenen Melanomen, die nicht erst im selben Jahr (Referenzjahr) erkrankt sind, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten)

Diese Patientengruppe wurde ebenfalls in mehreren Schritten quantifiziert. Zunächst (1.) wurde die Anzahl der erwachsenen Patienten in Stadium III und IV inkl. progredienter Fälle abgeschätzt, die nicht erst im selben Jahr (Referenzjahr) erkrankt sind. Basis dafür ist die Anzahl der erwachsenen Patienten, die innerhalb des Referenzjahres am malignen Melanom verstorben und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren. Im nächsten Schritt (2.) wird dann die Anzahl der Teilpopulation therapienaiver Erwachsener ermittelt.

1. Prävalente Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien inkl. progredienter Fälle

Zunächst wurde die Anzahl der Erwachsenen abgeschätzt, die im Jahr 2012 am malignen Melanom verstorben und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren. In Tabelle 3-N finden sich die Angaben der amtlichen Todesursachenstatistik (54). Die Sterbefälle bei Erwachsenen ermitteln sich (getrennt nach Geschlecht) grundsätzlich aus der Fallzahl gesamt minus der Fallzahlen in den Altersgruppen < 1 Jahr, 1 – 4 Jahre, 5 – 9 Jahre, 10 – 14 Jahre sowie anteilig 3/5 in der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Die berechnete Anzahl von Sterbefällen aufgrund von malignem Melanom bei erwachsenen Männern liegt bei 1625 Fällen und bei erwachsenen Frauen bei 1248 Fällen, was einer Gesamtzahl von 2873 Sterbefällen bei erwachsenen Patienten für das Referenzjahr 2012 entspricht. Für alle weiteren Berechnungsschritte wird davon ausgegangen, dass diese Sterbefälle ausschließlich auf fortgeschrittene Krankheitsstadien zurückgehen.

Tabelle 3-N: Sterbefälle im Jahr 2012 aufgrund von malignem Melanom

Altersgruppen in Jahren	männlich (n)	weiblich (n)
< 1	0	0
1 – 4	0	0
5 – 9	0	0
10 – 14	2	0
15 – 19	0	0
20 – 24	1	2
25 – 29	7	6
30 – 34	11	9
35 – 39	14	14
40 – 44	43	33
45 – 49	60	76
50 – 54	101	73
55 – 59	124	69
60 – 64	142	102
65 – 69	177	78
70 – 74	289	157
75 – 79	292	167
80 – 84	187	190
85 – 89	110	148
90 +	67	124
Fallzahl gesamt	1627	1248
Fallzahl \geq 18 Jahre, berechnet	1625	1248
Quelle: Statistisches Bundesamt (54)		

Um die Anzahl der Erwachsenen abzuschätzen, die innerhalb des Referenzjahres 2012 am malignen Melanom Stadien III und IV verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (Tabelle 3-O), wurde im ersten Schritt die Gesamtzahl von 2873 Sterbefällen, die bei erwachsenen Patienten auf ein fortgeschrittenes malignes Melanom zurückgeführt werden, um die geschätzte Anzahl von Sterbefällen der inzidenten Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen im Jahr 2012 reduziert. Danach wurde davon ausgehend die Anzahl prävalenter Patienten abgeschätzt.

Tabelle 3-O: Abschätzung der Anzahl von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom, die nicht erst im Jahr 2012 erkrankt waren, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten)

Charakteristika der Patienten mit malignem Melanom	Anzahl (n) ^a
Gestorbene Erwachsene im Jahr 2012 in Stadien III und IV (Tabelle 3-N)	2873
Gestorbene Erwachsene in Stadium III, die im Jahr 2012 erkrankt sind [1830 * (1 - 92,5 %) = 137]	- 137
Gestorbene Erwachsene in Stadium IV, die im Jahr 2012 erkrankt sind [700 * (1 - 25,5 %) = 521]	- 521
Erwachsene in Stadien III und IV, die im Jahr 2012 verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle)	2215
Stadium III	
Gestorbene Erwachsene in Stadium III im Jahr 2012, die nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) [2214 * 21,6 % = 479]	479
Erwachsene in Stadium III im Jahr 2012, die nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) [479 / (1 - 92,5 %) = 6381]	6381
Stadium IV	
Gestorbene Erwachsene in Stadium IV im Jahr 2012, die nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) [2214 * 78,4 % = 1736]	1736
Erwachsene in Stadium IV im Jahr 2012, die nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) [1736 / (1 - 25,5 %) = 2330]	2330
a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt. Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis der Sterbefälle (Tabelle 3-N), der inzidenten Patienten in Stadien III und IV (Tabelle 3-M), der 1-Jahres-Überlebensrate von 92,5 % in Stadium III (55) und 25,5 % in Stadium IV (7) sowie der Annahme, dass sich die verstorbenen 2259 prävalenten Patienten im umgekehrten Verhältnis der jeweiligen 1-Jahres-Überlebensraten auf die Stadien III und IV verteilen (demnach entfallen 21,6 % der Sterbefälle auf Stadium III und 78,4 % auf Stadium IV)	

Für den ersten Schritt wurden die inzidenten Fälle bei Erwachsenen in Stadium III und IV für das Referenzjahr 2012 aus Tabelle 3-M sowie die jeweilige 1-Jahres-Überlebensrate von 92,5 % in Stadium III (55) und 25,5 % in Stadium IV (7) herangezogen. Danach verbleiben $2873 - [1830 * (1 - 92,5 \%)] - [700 * (1 - 25,5 \%)] = 2214$ Patienten in Stadien III und IV, die innerhalb des Referenzjahres 2012 an einem fortgeschrittenen malignen Melanom verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) (Tabelle 3-O). Ausgehend von dieser Anzahl verstorbener Patienten wurde die jeweilige Anzahl prävalenter Patienten im Jahr 2012 in fortgeschrittenen Stadien abgeschätzt. Die amtliche Todesursachenstatistik enthält jedoch keine Angaben zum Krankheitsstadium der am malignen Melanom verstorbenen Patienten. Daher wurde die Annahme getroffen, dass die jeweilige 1-Jahres-Überlebensrate der Stadien III und IV ebenso Aufschluss auf die Verteilung der Patienten nach Krankheitsstadien geben kann: Da die 1-Jahres-Überlebensrate in Stadium III (92,5 %) 3,6-mal so groß wie die des Stadiums IV (25,5 %) ist, kann der Schluss erlaubt werden, dass im Vergleich zur Patientenzahl des Stadiums IV auch 3,6-mal so viele Patienten der im Jahr 2012 verstorbenen 2214 prävalenten Patienten dem Stadium III zugeordnet werden können. D.h. 21,6 % oder 479 Sterbefälle entfallen auf Stadium III und

78,4 % oder 1736 Sterbefälle auf Stadium IV. Diese Vorgehensweise ist zweifellos mit Unsicherheiten verbunden. Jedoch stellt sie unter den gegebenen Umständen einen plausiblen Ansatz dar, um ausgehend von den Sterbefällen die jeweilige Anzahl prävalenter Patienten getrennt nach Stadium III und IV näherungsweise abzuschätzen. Diese Trennung nach Stadien ist insofern wichtig und daher auch notwendig, da in Stadium III nur zwischen 1,0 % und 5,4 % der Patienten nicht resezierbar sind (52) und damit zur Zielpopulation gehören, während dies in Stadium IV bei allen Patienten der Fall ist.

Wird nun die jeweilige Anzahl der Sterbefälle im Jahr 2012 durch die stadienspezifische 1-Jahres-Sterberate (1 minus 1-Jahres-Überlebensrate) dividiert, resultieren 6381 prävalente Patienten in Stadium III und 2330 prävalente Patienten in Stadium IV. Die Abschätzung der Anzahl von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom, die nicht erst im Jahr 2012 erkrankt sind, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten) ist in Tabelle 3-O zusammengefasst.

2. *Prävalente Patienten – Therapienaive nicht resezierbare Erwachsene in fortgeschrittenen Krankheitsstadien inkl. progredienter Fälle*

Die Ermittlung der Anzahl prävalenter therapienaiver nicht resezierbarer Erwachsener in Stadien III und IV ist in Tabelle 3-P zusammen gefasst. Zunächst wurde die Anzahl nicht resezierbarer prävalenter Patienten in Stadium III abgeschätzt. Der Anteil resezierbarer Patienten in Stadium III bemisst sich in Abhängigkeit vom jeweiligen Substadium (Tabelle 3-M). Die Verteilung der prävalenten Patienten in Stadium III auf das jeweilige Substadium ist jedoch unbekannt (Tabelle 3-O). Daher wurde dieser Unsicherheit dadurch Rechnung getragen, indem der Anteil von 1,0 % nicht resezierbarer Patienten in Stadium IIIB als Minimum und der Anteil von 5,4 % nicht resezierbarer Patienten in Stadium IIIC als Maximum der Spannbreite angesetzt wurde (Tabelle 3-L). Es resultieren zwischen 64 und 345 nicht resezierbare prävalente Patienten in Stadium III. Von den 2330 prävalenten Patienten in Stadium IV sind 100 % nicht resezierbar (Tabelle 3-M). Die Addition der eben berechneten Populationen nicht resezierbarer prävalenter Patienten der Stadien III und IV ergibt insgesamt zwischen 2394 und 2675 Patienten, bei denen anschließend der Anteil *ohne* systemische Vorbehandlung abzuschätzen war.

In der Recherche zur Häufigkeit der systemischen Vorbehandlung von Patienten mit malignem Melanom in Deutschland konnte die Studie von Livingstone et al. (56) identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um eine prospektive deutschlandweite Kohortenstudie zur aktuellen Nachsorge und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom, die im April 2008 initiiert wurde. Von den 114 teilnehmenden dermatologischen Zentren hatten im Jahr 2010 insgesamt 81 Zentren Verlaufsdaten zu den rekrutierten Patienten (N = 1006) dokumentiert. Danach erhielten im Jahr 2008 innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnose von den 95 Patienten in Stadium III insgesamt 54 Patienten eine systemische Behandlung, und von den 18 Patienten, die bis zum Jahr 2010 einen Progress zu Stadium III erlitten hatten, erhielten 7 Patienten eine systemische bzw. chemotherapeutische Behandlung (56). Von den insgesamt 113 Patienten in Stadium III erhielten demnach 61 Patienten (54 %) eine systemische Behandlung. Hierbei handelt es sich um kleine bis sehr kleine

Stichprobengrößen. Daher wurde zur Berücksichtigung von Unsicherheit das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der Wahrscheinlichkeit einer systemischen bzw. chemotherapeutischen Behandlung [$p = 61 / 113 = 0,5398$ (54 %)] unter der Annahme der Normalverteilungsapproximation einer Binomialverteilung ermittelt. Diese Annahme ist statthaft, da die Voraussetzungen [$n * p > 5$ und $n * (1 - p) > 5$] erfüllt sind:

- $n * p = 113 * 0,5398 = 61$
- $n * (1 - p) = 113 * (1 - 0,5398) = 113 * 0,4602 = 52$

Nach der Formel $95\text{ %-KI} = p \pm 1,96 * \{[p * (1 - p)] / (n - 1)\}^{0,5}$ resultieren dann folgende Grenzen des 95 %-KI:

- als Untergrenze des 95 %-KI ein Wert von $p_u = 0,4475$ (44,8 %)
- als Obergrenze des 95 %-KI ein Wert von $p_o = 0,6321$ (63,2 %)

In Ermangelung von Informationen zur systemischen Vorbehandlung von Patienten in Stadium IV wurde auch bei diesen Patienten die Spannbreite von 44,8 % als Minimum und 63,2 % als Maximum für den Anteil der Patienten mit systemischer Vorbehandlung angenommen. Ausgehend von den 2394 bis 2675 nicht resezierbaren prävalenten erwachsenen Patienten mit malignem Melanom in Stadien III und IV zusammen (Tabelle 3-P) sind demnach zwischen 1072 und 1691 erwachsene Patienten vorbehandelt. Entsprechend beläuft sich die Zahl *therapienaiver* nicht resezierbarer prävalenter Patienten mit malignem Melanom in Stadien III und IV zusammen auf 984 bis 1323 Erwachsene (Tabelle 3-P).

Tabelle 3-P: Abschätzung der Anzahl der prävalenten therapienaiven Erwachsenen mit nicht resezierbarem Melanom in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

Charakteristika der Patienten mit mMEL im Jahr 2012	Anzahl (n)^a
Stadium III	
Prävalente Erwachsene (Tabelle 3-O)	6381
Nicht resezierbare prävalente Erwachsene [Min. 1,0 %, Max. 5,4 % (52)]	64 – 345
Stadium IV	
Prävalente Erwachsene (Tabelle 3-O)	2330
Nicht resezierbare prävalente Erwachsene [100 % laut Tabelle 3-M]	2330
Stadien III und IV gesamt	
Nicht resezierbare prävalente Erwachsene	2394 – 2675
Vorbehandelte nicht resezierbare prävalente Erwachsene [Min. 44,8 %, Max. 63,2 % (56)]	1072 – 1691
Therapienaive nicht resezierbare prävalente Erwachsene	984 – 1323
a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt. Max. = Maximum; Min. = Minimum; mMEL = malignes Melanom Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis der jeweiligen Anzahl prävalenter Erwachsener in den Stadien III und IV (Tabelle 3-O), der Resezierbarkeit in Stadium III (52) sowie des Anteils der Patienten mit systemischer bzw. chemotherapeutischer Vorbehandlung (56)	

Teilpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt (neu-diagnostizierte und prävalente Patienten)

Die Berechnung der Anzahl der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt (inzidente und prävalente Patienten) findet sich in Tabelle 3-Q. Die neu-diagnostizierten (inzidenten) erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Tabelle 3-M), die definitionsgemäß therapienaiv sind, und die prävalenten therapienaiven erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Tabelle 3-P) ergeben zusammen eine Teilpopulation von 1726 bis 2065 Patienten.

BRAF-V600-Mutation gemäß G-BA Definition

Gemäß Spruchpraxis des G-BA wurde der von Menzies et al. berichtete Anteil von 46 % der Patienten mit BRAF-V600-Mutation (31) herangezogen. Wird dieser Anteil von 46 % auf die ermittelte Teilpopulation von 1726 bis 2065 Patienten übertragen, so sind 794 bis 950 Patienten BRAF-V600-Mutation-positiv und 932 bis 1115 Patienten BRAF-V600-Mutation-negativ (Tabelle 3-Q).

GKV-Population

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Teilpopulation wurde von einem Anteil von 87,4 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 71,04 Mio. GKV-Versicherten mit Stand vom November 2015 laut KM1-Statistik (57) und den aktuellsten Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.03.2015 (81,29 Mio.) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (58). Es resultieren 1508 bis 1804 GKV-Patienten in der Teilpopulation, von denen 694 bis 830 Patienten BRAF-V600-Mutation-positiv und 815 bis 974 Patienten BRAF-V600-Mutation-negativ sind (Tabelle 3-Q).

Tabelle 3-Q: Berechnung der Teilpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt

Charakteristika der therapienaiven Patienten mit mMEL	Anzahl (n)^a
Inzidente (neu-diagnostizierte) nicht resezierbare Erwachsene (Tabelle 3-M) ^b	742
Prävalente therapienaive nicht resezierbare Erwachsene (Tabelle 3-P)	984 – 1323
Patienten in der Teilpopulation insges. (inzidente und prävalente Erwachsene)	1726 – 2065
darunter BRAF-positiv [46 % der Teilpopulation insges. (31)]	794 – 950
darunter BRAF-negativ [54 % der Teilpopulation insges.]	932 – 1115
GKV-Patienten in der Teilpopulation [87,1 % der Teilpopulation insges.] ^c	1508 – 1804
darunter BRAF-positiv [46 % der GKV-Patienten (31)]	694 – 830
darunter BRAF-negativ [54 % der GKV-Patienten]	815 – 974
<p>a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt. b) Inzidente (neu-diagnostizierte) Patienten sind definitionsgemäß nicht vorbehandelt. c) Anteil der GKV-Population an der Bevölkerung. BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-negativ = BRAF-V600-Mutation-negativ; BRAF-positiv = BRAF-V600-Mutation-positiv; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mMEL = malignes Melanom Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis der Zwischenergebnisse aus Tabelle 3-M und Tabelle 3-P, des Anteils von Patienten mit BRAF-positivem Tumor (31) sowie des Anteils der GKV-Population an der Bevölkerung (57, 58)</p>	

E3: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen

Die Abschätzung der Anzahl der Patienten in dieser Teilpopulation geht von Tabelle 3-P aus. Die Anzahl der vorbehandelten erwachsenen GKV-Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen ergibt sich aus dem Anteil von 87,4 % der GKV-Population (57, 58) an der Anzahl von 1072 – 1691 vorbehandelten Erwachsenen (Tabelle 3-P). Es resultieren 936 – 1478 vorbehandelte GKV-Patienten in dieser Teilpopulation. Davon sind 46 % (31) oder 431 bis 680 Patienten BRAF-V600-Mutation-positiv und entsprechend 506 bis 798 Patienten BRAF-V600-Mutation-negativ.

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 in Kombination mit Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus	Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Beleg)	2444 – 3282
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

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 Inzidenzraten des malignen Melanoms und weiterer relevanter Informationen (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) wurde die Anzahl erwachsener Patienten in der GKV für die relevante Patientengruppe ermittelt (Tabelle 3-1). Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Patientengruppe vor (Modul 4 E, Abschnitt 4.4.3). Somit ist davon auszugehen, dass alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus bei der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab von dem in Tabelle 3-2 beschriebenen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen profitieren.

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 inoffiziellen 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 (www.rki.de, www.krebsdaten.de) und die GEKID (www.gekid.de), wurden auf relevante Informationen hin durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed (www.pubmed.gov). In der Regel wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zum malignen Melanom recherchiert. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ (Version 1.1; Februar 2013) sowie die Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie (Version 2.0; April 2016), herausgegeben durch das „Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe“, wurde bei Fragestellungen zur Erkrankung und Behandlung als hochwertige evidenzbasierte Quellen für die Versorgung des malignen Melanoms in Deutschland in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 ebenso herangezogen wie die NCCN-Leitlinie „Melanoma“ (Version 2.2016) aus den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) sowie die aktuellen Leitlinien der ESMO, des NCCC und der DGHO. Ferner wurde für die Stadieneinteilung des malignen Melanoms (TNM-Klassifikation) die

international akzeptierte Klassifikation des AJCC verwendet. Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms 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, der GEKID und des Statistischen Bundesamtes (Destatis). Weitere Daten zur Inzidenz neu-diagnostizierter Fälle wurden aus dem Artikel „Systematic Skin Cancer Screening in Northern Germany“ von Breitbart et al. aus dem Jahr 2012 herangezogen.

Für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms der nächsten 5 Jahre (2017 bis 2021) wurden Daten der GEKID aus den Jahren 2008 bis 2012 sowie aus den Jahren 2008 und 2012 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 wurden jeweils eine angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed sowie eine strukturierte Internetrecherche auf den Homepages des Bundesministeriums für Gesundheit, der ADT, einzelner Tumorzentren, des Statistischen Bundesamtes (Destatis), des GKV-Spitzenverbands und der GEKID durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Internet-basierte Handsuche mit der Suchmaschine Google Scholar für wissenschaftliche Fachtexte durchgeführt.

Da keine bundesweiten Angaben zur Inzidenz von neu-erkrankten Patienten bzw. zur Prävalenz nicht vorbehandelter sowie vorbehandelter Patienten mit malignem Melanom nach Krankheitsstadium bzw. Resezierbarkeit und BRAF-V600-Mutations-Status identifiziert werden konnten, wurden Informationen zu den einzelnen Fragestellungen beschafft und herangezogen.

Zur Darstellung der Inzidenz des malignen Melanoms wurden aktuelle Daten (Referenzjahr 2012) der GEKID verwendet, die im Jahr 2015 publiziert wurden.

Aktuelle Daten zur Stadienverteilung inzidenter maligner Melanome bei Erwachsenen konnten einem Vortrag zur Versorgungssituation bei malignen Melanomen in Deutschland von Klug et al. 2014 aus dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister e.V. (KoQK) und der ADT entnommen werden.

Hinsichtlich der Frage nach der Resezierbarkeit des malignen Melanoms in den verschiedenen Krankheitsstadien wurden Daten aus dem US-Amerikanischen Programm

„Surveillance Epidemiology and End Results (SEER17)“ des National Cancer Institute herangezogen. Diese Daten enthalten Angaben zur Resezierbarkeit nach Substadien von malignem Melanom in den Krankheitsstadien III und IV und waren bereits in anderen Dossiers verwendet worden (52, 59).

Aufgrund fehlender Angaben zur Verteilung der inzidenten Fälle von malignem Melanom nach Substadien in den von Klug et al. 2014 publizierten Daten der KoQK und ADT wurden Daten des Tumorregisters München verwendet, die eine Ermittlung des prozentualen Anteils des jeweiligen Substadiums am Hauptstadium erlauben.

Die Anzahl der Sterbefälle wegen malignen Melanoms wurde der offiziellen Todesursachenstatistik vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2012 entnommen. Die Studie von Weide et al. 2013 lieferte die Überlebensrate von Patienten mit malignem Melanom in Stadium III und die Meta-Analyse von Korn et al. 2008 diejenige von Patienten mit malignem Melanom in Stadium IV.

Daten der prospektiven deutschlandweiten Kohortenstudie zur aktuellen Nachsorge und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom von Livingstone et al. 2015 dienten zur Abschätzung des Anteils von Patienten mit malignem Melanom, die eine systemische bzw. chemotherapeutische Vorbehandlung erhielten.

Zur Häufigkeit von BRAF-V600-Mutationen bei malignem Melanom wurde gemäß Spruchpraxis des G-BA der von Menzies et al. berichtete Anteil von 46 % der Patienten mit BRAF-V600-Mutation (31) herangezogen.

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 November 2015 wurden einer Publikation des GKV-Spitzenverbands entnommen. Die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.03.2015 stammen vom Statistischen Bundesamt und basieren auf dem Zensus 2011.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden Tabelle 3-1 sowie insbesondere den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 E dieses Dossiers entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. DIMDI. ICD-10-GM Version 2016. Kapitel II Neubildungen (C00-D48) 2016. Available from: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/block-c43-c44.htm>.
2. Sebastian G, Herrmann A. Klinik des primären Melanoms. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. 106-126. Heidelberg: Springer; 2006.
3. Anastassiou G, Bornfeld N. Therapie des Aderhautmelanoms. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. p. 223-32.
4. Figl A, Hauschild A, Schadendorf D. Behandlung von Melanomen der Schleimhäute und Meningen. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. p. 216-21.
5. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature. 2013;499(7457):214-8.
6. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. Genes & development. 2006;20(16):2149-82.
7. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(4):527-34.
8. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Erscheinungsdatum 13.12.2015. Berlin: ; 2015. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.html?nn=2640382.
9. Bauer J. Risikofaktoren des Melanoms. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. p. 65-81.
10. Breitbart EW, Volkmer B, Voss S, Greinert R. Prävention von Hautkrebs. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. p. 83-95.
11. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;66(2):201-11.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening vom 15. November 2007. BAnz. Nr. 37 (S 871) vom 06.03.2008. 2008. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
13. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. Pigment cell & melanoma research. 2011;24(5):879-97.

14. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6199-206.
15. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(16):3622-34.
16. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin pharmacology and applied skin physiology*. 2001;14(5):280-90.
17. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Version 1.1. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL; Stand: Februar 2013. 2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-verlaengert.pdf.
18. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Konsultationsfassung Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand: April 2016. 2016. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>.
19. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2016. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 06. September 2012. 2012. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 06. März 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab vom 02. August 2012. 2012. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 209. Köln. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
24. Novartis. Fachinformation TAFINLAR 50 mg/75 mg Hartkapseln; Stand: Oktober 2015. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
25. Novartis. Fachinformation MEKINIST Filmtabletten; Stand: März 2016. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH; 2016. Available from: www.fachinfo.de.

26. Roche. Fachinformation ZELBORAF 240 mg Filmtabletten; Stand: Oktober 2015. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
27. Roche. Fachinformation COTELLIC 20 mg Filmtabletten; Stand: November 2015. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
28. Aya F, Fernandez-Martinez A, Gaba L, Victoria I, Tosca M, Pineda E, et al. Sequential treatment with immunotherapy and BRAF inhibitors in BRAF-mutant advanced melanoma. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2016.
29. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (OPDIVO). Modul 4A. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen; Stand: 10.07.2015. 2015. Available from: <https://www.g-ba.de>.
30. Flaherty KT, McArthur G. BRAF, a target in melanoma: implications for solid tumor drug development. *Cancer*. 2010;116(21):4902-13.
31. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(12):3242-9.
32. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology*. 2015.
33. Weide B, Martens A, Hassel JC, Berking C, Postow MA, Bisschop K, et al. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016.
34. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie Melanom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: Oktober 2014. 2014. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html>.
35. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version 2.2016 2016. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab vom 04. Februar 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
37. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26 Suppl 5:v126-32.
38. National Collaborating Centre for Cancer. Melanoma: Assessment and Management; NICE guideline NG14, Full guideline, July 2015; National Institute for Health and

- Care Excellence: Clinical Guidelines. London. 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26334080>.
39. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und –mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: Dezember 2014. Lübeck. 2015. Available from: <http://www.gekid.de>.
40. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. . Berlin; 2013. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_9.pdf?_blob=publicationFile.
41. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Berlin; 2010. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_7.pdf?_blob=publicationFile.
42. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Berlin; 2012. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_8.pdf?_blob=publicationFile.
43. Robert Koch-Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 22 - Hautkrebs. Berlin: RKI; 2004. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hautkrebs.pdf?_blob=publicationFile.
44. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI; 2010. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?_blob=publicationFile.
45. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage am 21.12.2015, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahre 2004 - 2011, Datenstand 25.03.2015. 2015. Available from: www.krebsdaten.de/abfrage.
46. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland - NEUERKRANKUNGEN (INZIDENZ). Datenstand: Dezember 2014. Lübeck. 2015. Available from: <http://www.gekid.de>.
47. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage am 21.12.2015, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahre 1999 - 2012, Datenstand 25.03.2015. 2015. Available from: www.krebsdaten.de/abfrage.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 331. Köln. 2015. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
49. 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 - Ipilimumab vom 02. August 2012. 2012. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.

50. 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 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 05. Juni 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
51. Klug SJ, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C. Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland; Präsentation 31. Deutscher Krebskongress 20. Februar 2014. 2014.
52. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vemurafenib (Zelboraf®). Modul 3A. Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, Stand: 17.02.2012. 2012. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
53. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom Krankheitsbild. Datenbankstand: 30.04.2013.
54. Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Todesursachen in Deutschland. 2012. Fachserie 12 Reihe 4. Wiesbaden. 2013. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400127004.pdf?__blob=publicationFile.
55. Weide B, Faller C, Buttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK, et al. Prognostic factors of melanoma patients with satellite or in-transit metastasis at the time of stage III diagnosis. PloS one. 2013;8(4):e63137.
56. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Hauschild A, Rompel R, Trefzer U, et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. The British journal of dermatology. 2015;172(6):1646-50.
57. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: Dezember 2015. 2015. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2015_q4/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2015_300dpi_2016-03-10.pdf.
58. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011; Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011; Bevölkerungsstand 31.03.2015. Wiesbaden 2016. Available from: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
59. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (Opdivo). Modul 3A. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen; Stand: 10.07.2015. 2015. Available from: <https://www.g-ba.de>.

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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab+Ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit fortgeschrittenem Melanom • Therapienaive Patienten, BRAF+ • Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten 	Zyklisch: 4 Dosen Nivolumab+ Ipilimumab alle 3 Wochen (Induktionstherapie) gefolgt von Nivolumab alle 2 Wochen (Erhaltungstherapie)	24 (Nivolumab) bzw. 4 (Ipilimumab)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Cobimetinib+Vemurafenib	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	Cobimetinib zyklisch: 21 Tage täglich, gefolgt von 7 Tagen Pause plus Vemurafenib kontinuierlich: täglich	13 (Cobimetinib) bzw. 365 (Vemurafenib)	21 bzw. 1
Dabrafenib	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	Kontinuierlich: täglich	365	1
Dabrafenib+Trametinib	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	Kontinuierlich: täglich	365	1
Dacarbazin	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten 	Zyklisch: alle 3 Wochen (an einem Tag)	17	1
		Zyklisch: alle 3 Wochen (an 5 aufeinander- folgenden Tagen)	17	5

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)
Ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit fortgeschrittenem Melanom • Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten 	Zyklisch: alle 3 Wochen für maximal 4 Dosen	4	1
Lomustin ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten 	Zyklisch: alle 6 Wochen	8	1
Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten 	Zyklisch: alle 2 Wochen	26	1
Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten 	Zyklisch: alle 3 Wochen	17	1
Trametinib	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	Kontinuierlich: täglich	365	1
Vemurafenib	<ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive Patienten, BRAF+ • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	Kontinuierlich: täglich	365	1
<p>1) Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht benennen. Die Kostendarstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin. Die tatsächlichen Therapiekosten für Lomustin sind bei zulassungskonformer Anwendung höher.</p> <p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp)</p> <p><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></p>				

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

Angaben zum Behandlungsmodus mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Die Angaben in Tabelle 3-3 zum Behandlungsmodus für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in dem Anwendungsgebiet, auf die sich das Dossier bezieht, entsprechen den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation von OPDIVO (1) und der Fachinformation von YERVOY (2).

In Abbildung 3-7 ist das Dosierungsschema für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dargestellt. Entsprechend der Fachinformationen wird empfohlen, zunächst während einer Induktionsphase alle 3 Wochen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (jeweils als intravenöse Infusion an demselben Tag) zu verabreichen, solange bis 4 Dosen dieser Kombination erreicht wurden. Ab Woche 13 wird eine Monotherapie mit Nivolumab alle 2 Wochen als intravenöse Infusion durchgeführt. Für die Berechnung ergibt sich daraus ein Behandlungstag pro Zyklus. Die Monotherapie 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 Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von dem in den Fachinformationen empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. Eine Maximaldauer für die Behandlung wird nicht angegeben, daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von insgesamt 24 Zyklen pro Jahr (4 Zyklen Induktionstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab plus 20 Zyklen Nivolumab-Monotherapie) angenommen. Die Berechnung bezieht sich auf das erste Jahr der Behandlung, in Folgejahren entstehen gemäß Dosierungsschema niedrigere Kosten, da nurmehr die Monotherapie mit Nivolumab durchgeführt wird. Die Kosten der fortgeführten Monotherapie entsprechen im Folgenden jeweils den Angaben, die in Modul 3 E zur Monotherapie mit Nivolumab als patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten (Fragestellung E3) dargestellt sind.

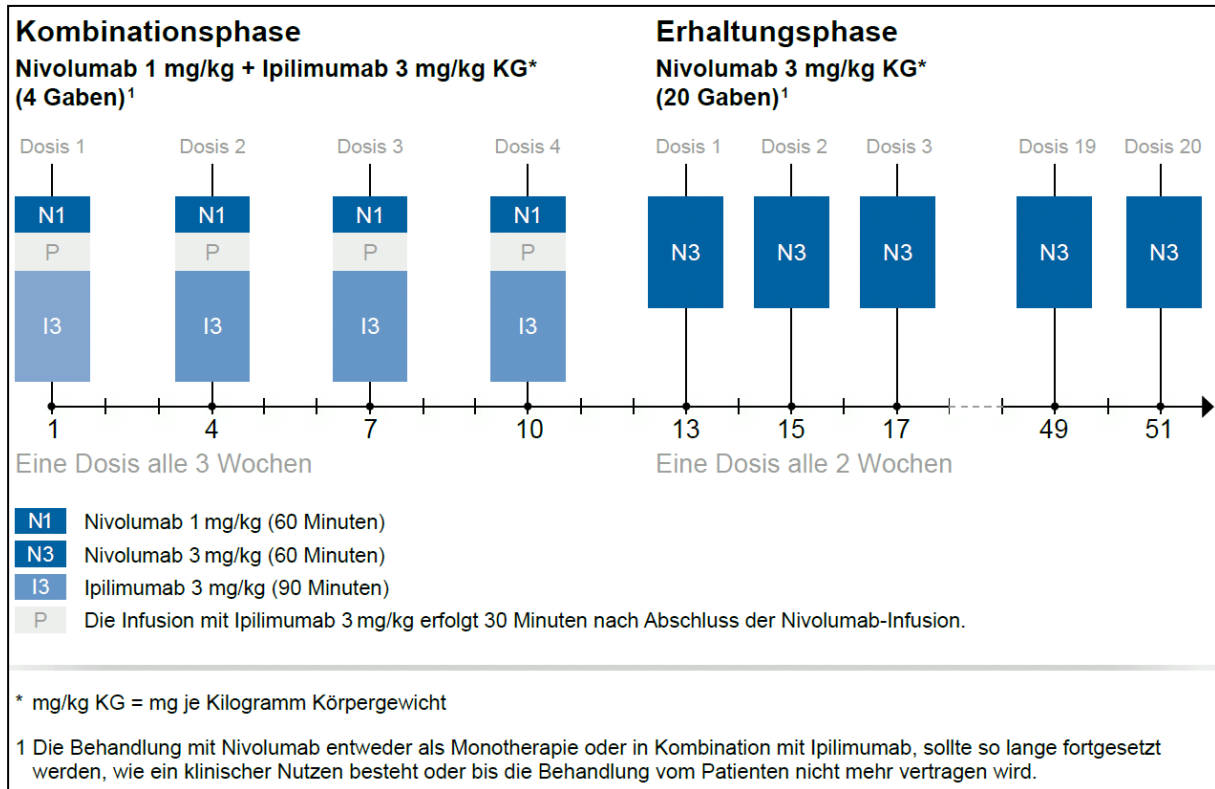


Abbildung 3-7: Dosierungsschema für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Kombinationsphase (Nivolumab+Ipilimumab) bzw. Erhaltungsphase (Nivolumab-Monotherapie)

Angaben zum Behandlungsmodus mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib

Die Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib erfolgt laut Fachinformationen (3, 4) in Form einer Einnahme in einem Zyklus von 28 Tagen, wobei Cobimetinib an 21 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden muss, gefolgt von 7 Tagen Behandlungspause, und Vemurafenib zusätzlich kontinuierlich über die gesamten 28 Tage täglich verabreicht werden soll. Die Behandlung „sollte fortgeführt werden bis der Patient davon nicht mehr profitiert oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität“ (4) bzw. „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden“ (3). Da in den Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird für die Berechnung daher von der maximalen Anzahl von Zyklen während einer Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen. Es errechnen sich standardisiert auf 1 Jahr insgesamt 273 Behandlungstage mit Cobimetinib und 365 Behandlungstage mit Vemurafenib.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Dabrafenib

In der Monotherapie wird Dabrafenib kontinuierlich zweimal täglich eingenommen (5). „Die Behandlung sollte so lange weiter geführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizitäten auftreten“ (5), es wird keine maximale Therapiedauer

angegeben. Die Berechnung wird daher bezogen auf eine Behandlungsdauer von 365 Tagen vorgenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Auch in der Kombination mit Trametinib wird Dabrafenib kontinuierlich zweimal täglich eingenommen (5). Die zusätzliche Dosis des Kombinationspartners Trametinib ist ebenfalls kontinuierlich einmal täglich einzunehmen (6). In beiden Fachinformationen wird empfohlen, die Behandlung so lange weiterzuführen, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten (5, 6). Eine maximale Therapiedauer ist nicht vorgegeben. Die Berechnung wird daher für eine Behandlungsdauer von 365 Tagen durchgeführt.

Angaben zum Behandlungsmodus von Dacarbazin

In den Fachinformationen zu Dacarbazin-Präparaten sind verschiedene Möglichkeiten zum Behandlungsmodus beim malignen Melanom aufgeführt: Dacarbazin kann als Monotherapie alle 3 Wochen entweder nur am ersten Tag oder an den ersten 5 Tagen des Zyklus verabreicht werden (7, 8). In den Studien CA209-066 und NO25026 (BRIM3) wurde Dacarbazin jeweils nur am ersten Tag eines Zyklus verabreicht (9, 10).

Zur Ermittlung der Kosten werden beide Therapieschemata parallel dargestellt:

- Dacarbazin nur an 1 Tag eines 3-wöchigen Zyklus
oder
- Dacarbazin an den ersten 5 Tagen eines 3-wöchigen Zyklus

Die Therapiemodi mit 850 mg Dacarbazin als Einmalgabe alle 3 Wochen oder mit jeweils 200-250 mg/qm Körperoberfläche (KOF) täglich über 5 Tage alle 3 Wochen entsprechen den Angaben der Fachinformationen (7, 8), sind mit den Empfehlungen der aktuell gültigen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ (11) vereinbar und wurden im Beschluss des G-BA zu Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 05.06.2014 (12) angewendet. Der Modus Dacarbazin 1000 mg einmal alle 3 Wochen entspricht der Vorgehensweise in den Studien CA209-066 sowie NO25026 (BRIM3), liegt ebenfalls im Rahmen der Dosierungsempfehlungen der genannten S3-Leitlinie (11) und wurde im Beschluss des G-BA vom 06.03.2014 zu Vemurafenib zugrunde gelegt (13).

Für die Berechnung wird entweder 1 Behandlungstag je Zyklus zugrunde gelegt oder im alternativen Behandlungsschema 5 Behandlungstage je Zyklus. Eine Maximaldauer für die Behandlung wird nicht angegeben, sie richtet sich „nach der patientenindividuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit“ (7, 8). Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 17 Zyklen pro Jahr angenommen (s.a. (14)).

Angaben zum Behandlungsmodus von Ipilimumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Ipilimumab entsprechen der Dosierungsempfehlung laut Fachinformation (2). Die empfohlene Behandlung besteht aus der parenteralen Gabe alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen (Induktionsregime). Daraus ergeben sich insgesamt 4 Behandlungstage für Ipilimumab.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Lomustin

Lomustin wird ausschließlich in der Kombinationstherapie eingesetzt. Die Fachinformation gibt die orale Einmalgabe von Lomustin in Zyklen alle 6 Wochen vor (15).

Wie in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Nivolumab vom 07.01.2016 vom G-BA formuliert, wird in der Fachinformation (15) „jedoch kein bestimmter Kombinationspartner benannt, auch wird die Kombinationstherapie nicht allein auf eine Arzneimitteltherapie bezogen, z.B. kann auch mit einer Strahlentherapie kombiniert werden. In Bezug auf die betreffende zweckmäßige Vergleichstherapie, in deren Rahmen auch Lomustin eingesetzt werden kann, lässt sich kein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet benennen.“ (16). Der Vorgehensweise des G-BA wird gefolgt: „Die Kostendarstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin. Die tatsächlichen Therapiekosten für Lomustin sind bei zulassungskonformer Anwendung höher.“ (16).

Die Fachinformation sieht eine Begrenzung der Anwendungsdauer vor: „Die kumulative Gesamtdosis soll 1000 mg Lomustin/m² Körperoberfläche nicht erreichen, da die Gefahr einer Lungenfibrose besteht.“ (15). Diese Gesamtdosis wird bei bestimmungsgemäßer Anwendung im ersten Jahr jedoch nicht erreicht, daher kann für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 8 Zyklen pro Jahr angesetzt werden.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Nivolumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Nivolumab in der Monotherapie entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von OPDIVO (1).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Nivolumab einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion zu verabreichen. Für die Berechnung ergibt sich daraus 1 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 Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von 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 Pembrolizumab

Pembrolizumab wird laut Fachinformation zyklisch einmal alle 3 Wochen gegeben (17). Da die Therapiedauer in der Fachinformation nicht konkret begrenzt ist, wird rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, für das demzufolge 17 Zyklen berücksichtigt werden.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Trametinib

Trametinib ist kontinuierlich einmal täglich einzunehmen (6). In der Fachinformation wird empfohlen, die Behandlung so lange weiterzuführen, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten (6). Eine maximale Therapiedauer ist somit nicht vorgegeben, sodass die Berechnung für eine Behandlungsdauer von 365 Tagen durchgeführt wird.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Vemurafenib

Gemäß Fachinformation soll Vemurafenib täglich verabreicht werden und die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden“ (3). Eine maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Vemurafenib nicht vorgesehen. Für die Berechnung wird daher von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen.

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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab+Ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit fortgeschrittenem Melanom • Therapienaive Patienten, BRAF+ • Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten 	Zyklisch: 4 Dosen Nivolumab+ Ipilimumab alle 3 Wochen gefolgt von Nivolumab alle 2 Wochen	24 (Nivolumab) bzw. 4 (Ipilimumab)
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Cobimetinib+Vemurafenib	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	Cobimetinib zyklisch: 21 Tage täglich, gefolgt von 7 Tagen Pause plus Vemurafenib kontinuierlich: täglich	273 (Cobimetinib) bzw. 365 (Vemurafenib)
Dabrafenib	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	Kontinuierlich: täglich	365
Dabrafenib+Trametinib	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	Kontinuierlich: täglich	365
Dacarbazin	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten 	Zyklisch: alle 3 Wochen (an einem Tag)	17
		Zyklisch: alle 3 Wochen (an 5 aufeinander- folgenden Tagen)	85
Ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit fortgeschrittenem Melanom • Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten 	Zyklisch: alle 3 Wochen für maximal 4 Dosen	4
Lomustin ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten 	Zyklisch: alle 6 Wochen	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Nivolumab	• Vorbehandelte Patienten	Zyklisch: alle 2 Wochen	26
Pembrolizumab	• Vorbehandelte Patienten	Zyklisch: alle 3 Wochen	17
Trametinib	• Vorbehandelte Patienten, BRAF+	Kontinuierlich: täglich	365
Vemurafenib	• Therapienaive Patienten, BRAF+ • Vorbehandelte Patienten, BRAF+	Kontinuierlich: täglich	365
<p>1) Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht benennen. Die Kostendarstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin.</p> <p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp)</p> <p><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></p>			

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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab+ Ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit fortgeschrittenem Melanom • Therapienaive Patienten, BRAF+ • Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten 	24 (Nivolumab) bzw. 4 (Ipilimumab)	Induktions- therapie (4 Zyklen): 80 mg Nivolumab (2 x OPDIVO 40 mg Durchstech- flasche) plus 250 mg Ipilimumab (1 x YERVOY 50 mg Durchstech- flasche plus 1 x YERVOY 200 mg Durchstech- flasche) Erhaltungs- therapie: 240 mg Nivolumab (1 x OPDIVO 40 mg Durchstech- flasche plus 2 x OPDIVO 100 mg Durchstech- flasche)	341,3 DDD Nivolumab (DDD-Festlegung Nivolumab 15 mg parenteral; 28 Durchstechflaschen à 40 mg + 40 Durchstechflaschen à 100 mg) plus 1.000 mg ¹ Ipilimumab (4 Durchstechflaschen à 50 mg + 4 Durchstechflaschen à 200 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Cobimetinib+ Vemurafenib	<ul style="list-style-type: none"> Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	273 (Cobimetinib) bzw. 365 (Vemurafenib)	60 mg (3 x COTELLIC 20 mg Filmtablette) bzw. 2mal 960 mg Vemurafenib pro Tag (2mal 4 x ZELBORAF 240 mg Filmtablette)	Keine DDD für Cobimetinib festgesetzt; 16.380 mg Cobimetinib (819 Tabletten à 20 mg) plus 365 DDD Vemurafenib (DDD-Festlegung Vemurafenib 1.920 mg oral; 2.920 Tabletten à 240 mg)
Dabrafenib	<ul style="list-style-type: none"> Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	365	2mal 150 mg pro Tag (2mal 2 x TAFINLAR 75 mg Hartkapseln)	365 DDD (DDD-Festlegung Dabrafenib 300 mg oral; 1.460 Hartkapseln à 75 mg)
Dabrafenib+ Trametinib	<ul style="list-style-type: none"> Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	365	2mal 150 mg Dabrafenib pro Tag (2mal 2 x TAFINLAR 75 mg Hartkapseln) plus 2 mg Trametinib (1 x MEKINIST 2 mg Filmtablette)	365 DDD Dabrafenib (DDD-Festlegung Dabrafenib 300 mg oral; 1.460 Hartkapseln à 75 mg) plus Keine DDD für Trametinib festgesetzt; 730 mg Trametinib (365 Tabletten à 2 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dacarbazin	<ul style="list-style-type: none"> Vorbehandelte Patienten 	85	400 mg [200 mg/qm KOF] (2 x DETI-MEDAC 200 mg Durchstechflasche) bis 500 mg [250 mg/qm KOF] (1 x DETI-MEDAC 500 mg Durchstechflasche)	Dosierungsschema 5 Tage à 378 mg [200 mg/qm KOF]: 340 DDD (DDD-Festlegung Dacarbazin 0,1 g P;170 Durchstechflaschen à 200 mg) bis 5 Tage à 472,5 mg [250 mg/qm KOF]: 425 DDD (85 Durchstechflaschen à 500 mg)
		17	1.700 mg (1 x DETI-MEDAC 1.000 mg Durchstechflasche plus 1 x DETI-MEDAC 500 mg Durchstechflasche plus 1 x DETI-MEDAC 200 mg) bis 2.000 mg (2 x DETI-MEDAC 1.000 mg Durchstechflaschen)	289 DDD (DDD-Festlegung Dacarbazin 100 mg parenteral; je 17 Durchstechflaschen à 1.000 mg, 500 mg und 200 mg) bis 340 DDD (DDD-Festlegung Dacarbazin 100 mg parenteral; 34 Durchstechflaschen à 1.000 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit fortgeschrittenem Melanom • Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten 	4	250 mg Ipilimumab (1 x YERVOY 50 mg Durchstechflasche plus 1 x YERVOY 200 mg Durchstechflasche)	1.000 mg ¹ Ipilimumab (4 Durchstechflaschen à 50 mg + 4 Durchstechflaschen à 200 mg)
Lomustin ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten 	8	160 mg bis 200 mg (4 – 5 CECENU 40 mg Kapseln)	Keine DDD festgesetzt; 1.280 mg bis 1.600 mg (32 bis 40 Kapseln à 40 mg)
Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten 	26	240 mg Nivolumab (1 x OPDIVO 40 mg Durchstechflasche plus 2 x OPDIVO 100 mg Durchstechflasche)	416 DDD (DDD-Festlegung Nivolumab 15 mg parenteral; 26 Durchstechflaschen à 40 mg + 52 Durchstechflaschen à 100 mg)
Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten 	17	200 mg (4 x KEY-TRUDA 50 mg Durchstechflaschen)	485,7 DDD (DDD-Festlegung Pembrolizumab 7 mg parenteral; 68 Durchstechflaschen à 50 mg)
Trametinib	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	365	2 mg (1 x MEKINIST 2,0 mg Filmtablette)	Keine DDD für Trametinib festgesetzt; 730 mg Trametinib (365 Tabletten à 2 mg)
Vemurafenib	<ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive Patienten, BRAF+ • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	365	2mal 960 mg pro Tag (4 x ZELBORAF 240 mg Filmtabletten)	365 DDD (DDD-Festlegung Vemurafenib 1920 mg oral) 2.920 Tabletten à 240 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>1) Die Arbeitsgruppe ATC / DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) hat abweichend von der Empfehlung der WHO (nämlich keine DDD) (18), eine nationale DDD (10mg / kg) ohne weitere Erläuterung bzgl. des Induktionsregimes vorgeschlagen (19). B-MS hält dies für nicht sachgerecht (20) und stellt den Verbrauch in mg / Jahr dar.</p> <p>2) Entsprechend der Vorgehensweise des G-BA werden nur die Kosten für Lomustin allein dargestellt. Obwohl es laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt wird, lässt sich ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht benennen (16, 21).</p> <p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); DDD = Defined Daily Dose; mg = Milligramm</p>				

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 zu den berücksichtigten Wirkstoffen betreffend Dosierung und Anwendungsfrequenz in den Fachinformationen bzw. der aktuell gültigen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“. Aus diesen Angaben und der in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Behandlungsdauer wurden die Behandlungstage pro Patient und Jahr abgeleitet. 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 dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche entsprechend dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet (22). 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 (23) eine durchschnittliche KOF in Höhe von 1,89 qm 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 KOF keine Differenzierung vorzunehmen.

Alle Angaben zu DDD-Festlegungen wurden der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) entnommen (24).

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen (25).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Nivolumab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation von OPDIVO zunächst während einer Induktionsphase in der Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen in Kombination mit Ipilimumab (jeweils als intravenöse Infusion an demselben Tag) verabreicht, solange bis 4 Dosen dieser Kombination erreicht wurden. Danach wird ab Woche 13 eine Monotherapie mit Nivolumab alle 2 Wochen als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht weitergeführt (1).

Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg (22) errechnet sich für die Induktionsphase eine Dosis von je 76,3 mg Nivolumab, für die je Behandlungstag 2 Durchstechflaschen zu 4 ml (entspr. je 40 mg) benötigt werden. Während der Erhaltungstherapie beträgt eine Dosis je 228,9 mg, für die je Behandlungstag 1 Durchstechflasche zu 4 ml (entspr. 40 mg) und 2 Durchstechflaschen zu 10 ml (entspr. je 100 mg) einzusetzen sind (1). Die Packungen enthalten jeweils 1 Durchstechflasche. Für Nivolumab wurde eine DDD von 15 mg parenteral festgesetzt (24). Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden für Nivolumab bei der maximal möglichen Anzahl von insgesamt 24 Zyklen pro Jahr pro Patient 28 Durchstechflaschen zu 40 mg plus 40 Durchstechflaschen zu 100 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt, das entspricht rechnerisch 341,3 DDD Nivolumab.

Der Kombinationspartner Ipilimumab wird während des laut Fachinformation empfohlenen Induktionsregimes über maximal vier Infusionen mit jeweils 3 mg/kg Körpergewicht dosiert (2), was bei einem durchschnittlichen Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg (22) einer Dosis von je 228,9 mg entspricht. Laut Fachinformation von Ipilimumab ist nicht verwendetes Arzneimittel („Anbruch“) innerhalb von 24 Stunden weiterzuverwenden oder zu entsorgen (2).

Die in Tabelle 3-5 vorgenommene Berechnung folgt der Spruchpraxis des G-BA, *eventuell* entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen (25). Demnach geht die Berechnung von 250 mg pro Infusion (eine Durchstechflasche à 10 ml mit 50 mg Ipilimumab und 1 Durchstechflasche à 40 ml mit 200 mg Ipilimumab) respektive in Summe von 1000 mg (bis zu 4 x 250 mg) für die einmalige Induktionstherapie aus. Dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 200 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib

Die empfohlene Dosis von Cobimetinib beträgt 60 mg (3 Tabletten zu je 20 mg) einmal täglich (4). Bei Einnahme an 21 aufeinanderfolgenden Tagen gefolgt von 7 Tagen Behandlungspause in einem Zyklus von 28 Tagen ergeben sich standardisiert auf ein Jahr 273 Behandlungstage mit Einnahme von jeweils 3 Tabletten COTELLIC zu 20 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Cobimetinib beträgt somit 16.380 mg Cobimetinib, entsprechend 819 Tabletten COTELLIC 20 mg. Eine DDD wurde für Cobimetinib noch nicht festgesetzt (24).

Vemurafenib wird zweimal täglich als jeweilige Einzeldosis von 960 mg in Form von 4 Tabletten ZELBORAF zu 240 mg verabreicht (3). Aus der Tagesgesamtdosis von 1.920 mg Vemurafenib errechnet sich bei Annahme der kontinuierlichen Gabe über 365 Tage der Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.920 Tabletten ZELBORAF 240 mg, entsprechend 365 DDD. Die DDD ist für Vemurafenib auf 1.920 mg oral festgelegt (24).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Dabrafenib

Die empfohlene zweimal tägliche Einzeldosis von Dabrafenib beträgt jeweils 150 mg in Form von je 2 TAFINLAR 75 mg Hartkapseln (5). Die Tagesgesamtdosis von 300 mg kontinuierlich verabreicht über die 365 Tage des Jahres entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD, da die DDD von Dabrafenib auf 300 mg festgesetzt ist (24). Pro Jahr werden durchschnittlich 1.460 TAFINLAR 75 mg Hartkapseln verbraucht.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Die empfohlene zweimal tägliche Einzeldosis von Dabrafenib von 150 mg bzw. die Tagesgesamtdosis von 300 mg, entsprechend zweimal 2 TAFINLAR 75 mg Hartkapseln (5), wird kontinuierlich über die 365 Tage des Jahres verabreicht. Das entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD, da die DDD von Dabrafenib auf 300 mg festgesetzt ist (24). Pro Jahr werden durchschnittlich 1.460 TAFINLAR 75 mg Hartkapseln verbraucht.

Der Kombinationspartner Trametinib wird einmal täglich in der Dosierung einer MEKINIST 2 mg Filmtablette gegeben (6). Bei kontinuierlicher Verabreichung während der 365 Tage des berechneten Jahres werden 730 mg Trametinib entsprechend 365 MEKINIST 2 mg Filmtabletten eingesetzt. Eine DDD wurde für Trametinib noch nicht festgelegt (24).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Dacarbazin

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Dacarbazin wird sowohl entsprechend den Angaben der Fachinformationen (7, 8) als auch der aktuell gültigen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ berechnet (11).

In den Fachinformationen von Dacarbazin sind verschiedene Behandlungsmodi bei der Behandlung des malignen Melanoms aufgeführt: Dacarbazin kann als Monotherapie alle 3 Wochen entweder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen oder jeweils nur am ersten Tag des Zyklus verabreicht werden (7, 8).

Im Regime der Aufteilung auf die ersten 5 aufeinanderfolgenden Tage eines Zyklus werden als Einzeldosis jeweils 200 – 250 mg/qm KOF pro Tag intravenös verabreicht. Legt man der Standardberechnung die KOF von 1,89 qm, die sich aus den Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes (22) als Durchschnittswert für Erwachsene in Deutschland berechnet, zugrunde, ergibt sich eine durchschnittliche Einzeldosis von 378 – 472,5 mg Dacarbazin. Für diese Berechnung sind als therapie- und patientengerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination für den unteren Wert von 378 mg der Spanne 2 Durchstechflaschen zu 200 mg als Einzeldosis auszuwählen und für den oberen Wert von 472,5 mg Dacarbazin 1 Durchstechflasche zu 500 mg.

In diesem Regime entsteht berechnet auf 5 Tage à 378 mg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 340 DDD (170 Durchstechflaschen à 200 mg) und bei 5 Tagen à 472,5 mg entsprechend 425 DDD (85 Durchstechflaschen à 500 mg). Die herangezogene DDD von Dacarbazin liegt bei 0,1 g parenteral (24).

Im alternativen Behandlungsregime der Gabe nur am ersten Tag des Zyklus werden jährlich an 17 Tagen je 850 mg bzw. 1000 mg je qm KOF verabreicht. Rechnerisch ergibt sich nach Einsetzen der durchschnittlichen KOF von 1,89 qm für Erwachsene in Deutschland je Behandlungstag eine Dosis von 1606,5 mg, was dem Verbrauch je 1 Durchstechflasche der Wirkstärken 1000 mg, 500 mg und 200 mg Dacarbazin entspricht, bzw. je Behandlungstag eine Dosis von 1890 mg, entsprechend einem Verbrauch von 2 Durchstechflaschen der Wirkstärke 1000 mg Dacarbazin. Daraus errechnet sich entsprechend der DDD-Festlegung von 0,1 g parenteralem Dacarbazin eine jährliche Menge von 289 DDD bzw. 340 DDD.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ipilimumab

Laut Fachinformation ist für das empfohlene Induktionsregime über maximal 4 Infusionen eine Dosierung von jeweils 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab vorgesehen (2), was bei einem durchschnittlichen Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg (22) einer Dosis von je 228,9 mg entspricht.

Demnach geht die Berechnung von 250 mg pro Infusion (eine Durchstechflasche à 10 ml mit 50 mg Ipilimumab und 1 Durchstechflasche à 40 ml mit 200 mg Ipilimumab) respektive in Summe von 1000 mg (bis zu 4 x 250 mg) für die einmalige Induktionstherapie aus. Diese

Menge stellt somit gleichzeitig den Jahresdurchschnittsverbrauch dar und entspricht 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 200 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Lomustin

Die Fachinformation sieht, „soweit nicht anders in der Kombinationstherapie verordnet“ (15), die Einnahme von 70 – 100 mg/qm KOF Lomustin alle 6 Wochen vor (15). Aus der Dosisberechnung mit der durchschnittlichen KOF Erwachsener von 1,89 qm (22) ergibt sich rechnerisch eine Dosisspanne von 132,3 mg bis 189 mg Lomustin pro Behandlungstag, die in Form einer Einzeldosis von 4 – 5 CECENU 40 mg Kapseln pro Zyklus einzunehmen ist.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Lomustin beträgt somit 32 bis 40 CECENU 40 mg Kapseln, entsprechend 1280 mg – 1600 mg Lomustin. Eine DDD ist bisher weder auf Ebene der WHO noch in der deutschen Version der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung des DIMDI festgesetzt (24).

In dieser Darstellung wird der Vorgehensweise des G-BA gefolgt: „Die Kostendarstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin. Die tatsächlichen Therapiekosten für Lomustin sind bei zulassungskonformer Anwendung höher.“ (16). Als Begründung gibt der G-BA an, dass Lomustin laut Zulassung zwar in der Kombinationstherapie eingesetzt wird, sich ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht benennen lässt (16).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

Nivolumab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation von OPDIVO alle 2 Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht infundiert (1). Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg (22) errechnet sich eine Dosis von je 228,9 mg, für die je Behandlungstag eine Durchstechflasche zu 4 ml (entspr. 40 mg) und 2 Durchstechflaschen zu 10 ml (entspr. je 100 mg) einzusetzen sind (1). Die Packungen enthalten jeweils 1 Durchstechflasche. Für Nivolumab wurde eine DDD von 15 mg parenteral festgesetzt (24).

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26 Durchstechflaschen zu 40 mg plus 52 Durchstechflaschen zu 100 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt, das entspricht rechnerisch 416 DDD.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pembrolizumab

Die empfohlene Dosis Pembrolizumab beträgt 2 mg/kg Körpergewicht i.v. alle 3 Wochen (17). Wird mit dem durchschnittlichen Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg (22) gerechnet, errechnet sich eine Dosis von je 152,6 mg, für die in der Berechnung 4 Durchstechflaschen zu je 50 mg zu berücksichtigen sind (vgl. Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA zu Pembrolizumab vom 04.02.2016 (21)). Die DDD für Pembrolizumab wurde auf 7 mg parenteral festgelegt (24). Daraus ergibt sich ein

Jahresdurchschnittsverbrauch von 485,7 DDD Pembrolizumab, entsprechend 68 Durchstechflaschen KEYTRUDA 50 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Trametinib

Die für die Monotherapie zugelassene Dosierung mit Trametinib ist dieselbe wie in der Kombinationstherapie mit einmal täglich einer MEKINIST 2 mg Filmtablette (6). Kontinuierlich während der 365 Tage des zugrunde gelegten Jahres verabreicht, werden insgesamt 730 mg Trametinib entsprechend 365 MEKINIST 2 mg Filmtabletten eingesetzt. Eine DDD wurde für Trametinib noch nicht festgelegt (24).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Vemurafenib

Laut Fachinformation wird Vemurafenib kontinuierlich in einer Dosis von zweimal 960 mg täglich (je 4 Tabletten à 240 mg morgens und abends) verabreicht (3). Dies entspricht 2.920 Tabletten pro Jahr.

Aus der empfohlenen täglichen Dosis ergibt sich entsprechend der DDD-Festlegung von 1.920 mg eine jährliche durchschnittliche Verbrauchsmenge von 365 DDD (24).

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 (OPDIVO 40 mg 1 Durchstechflasche)	731,65 €	689,98 € [1,77 € ² ; 39,90 € ³]
Nivolumab (OPDIVO 100 mg 1 Durchstechflasche)	1.803,94 €	1.702,42 € [1,77 € ² ; 99,75 € ³]
Ipilimumab (YERVOY 5 mg/ml 1 Durchstechflasche zu 10 ml [= 50 mg])	3.957,73 € ¹	3.733,21 € [1,77 € ² ; 222,75 € ³]
Ipilimumab (YERVOY 5 mg/ml 1 Durchstechflasche zu 40 ml [= 200 mg])	15.658,95 € ¹	14.766,17 € [1,77 € ² ; 891,01 € ³]
Cobimetinib (COTELLIC 20 mg 63 Filmtabletten)	7.164,93 €	6.757,24 € [1,77 € ² ; 405,92 € ³]
Vemurafenib (ZELBORAF 240 mg 56 Tabletten)	1.892,20 € ¹	1.785,64 € [1,77 € ² ; 104,79 € ³]
Dabrafenib (TAFINLAR 75 mg 120 Hartkapseln)	7.936,81 € ¹	7.485,04 € [1,77 € ² ; 450,00 € ³]
Trametinib (MEKINIST 2 mg 30 Filmtabletten)	9.156,63 €	8.635,20 € [1,77 € ² ; 519,66 € ³]
Dacarbazin (DETIMEDAC 200 mg) 10 Durchstechflaschen	415,56 €	282,79 € [1,77 € ² ; 131,00 € ³]
Dacarbazin (DETIMEDAC 500 mg) 1 Durchstechflasche	112,13 €	72,78 € [1,77 € ² ; 37,58 € ³]
Dacarbazin (DETIMEDAC 1000 mg) 1 Durchstechflasche	213,27 €	130,71 € [1,77 € ² ; 80,79 € ³]

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
Lomustin (CECENU 40 mg 20 Kapseln)	748,07 €	579,01 € [1,77 €; 167,29 €]
Pembrolizumab (KEYTRUDA 50 mg 1 Durchstechflasche)	2.245,20 €	2.118,48 € [1,77 €; 124,95 €]
<p>1) Abgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130 b SGB V. 2) Rabatt nach § 130 SGB V. 3) Rabatt nach § 130a SGB V. GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mg = Milligramm; ml = Milliliter Stand Lauer-Taxe: 15.04.2016</p>		

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 aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Es wurden jeweils die aktuellen Apothekenabgabepreise entsprechend der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.04.2016 berücksichtigt (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO[®] InfoSystem) (26-38).

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene 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

Die Preise der nachfolgend angegebenen Packungen entsprechen somit immer der GKV-Perspektive.

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Die Berechnung der Kosten von Nivolumab wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination von OPDIVO 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche) und OPDIVO 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche) mit den aktuellen Apothekenabgabepreisen vorgenommen (26, 27). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 689,98 € für eine Packung OPDIVO 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche à 40 mg) sowie 1.702,42 € für eine Packung OPDIVO 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche à 100 mg).

Angaben zu den Kosten von Ipilimumab

Für die Anwendung von Ipilimumab werden 10-ml-Durchstechflaschen zu 50 mg Ipilimumab und 40-ml-Durchstechflaschen zu 200 mg Ipilimumab benötigt, die jeweils einzeln abgepackt sind. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet YERVOY 50 mg 3.733,21 € und YERVOY 200 mg kostet in der GKV-Perspektive 14.766,17 € (36, 37).

Angaben zu den Kosten von Cobimetinib

Cobimetinib ist als COTELLIC 20 mg in Packungen zu 63 Filmtabletten auf dem Markt. Die Packung kostet aus der GKV-Perspektive nach Abzug der gesetzlichen Rabatte 6.757,24 € (29). Pro Tablette errechnet sich ein Preis für die GKV von 107,26 € (gerundet).

Angaben zu den Kosten von Vemurafenib

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für eine Packung mit 56 Filmtabletten ZELBORAF 240 mg herangezogen, woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 1.785,64 € pro Packung ergeben (38). Die Kosten pro Tablette liegen für die GKV somit bei 31,89 € (gerundet).

Angaben zu den Kosten von Dabrafenib

Die Packung TAFINLAR 75 mg enthält 120 Hartkapseln und kostet die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte 7.485,04 € (35). Pro Kapsel fallen somit für die GKV Kosten von 62,38 € (gerundet) an.

Angaben zu den Kosten von Trametinib

MEKINIST ist in der Stärke zu 2 mg Trametinib in Packungen mit 30 Filmtabletten erhältlich, die aus GKV-Perspektive nach Abzug der gesetzlichen Rabatte 8.635,20 € kosten (34). Die Aufwendung der GKV pro Tablette betragen 287,84 €

Angaben zu den Kosten von Dacarbazin

Um die für die verschiedenen dargestellten Therapieschemata genannten Mengen von Dacarbazin zu erreichen, werden folgende Packungen benötigt, deren Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe aufgeführt sind:

DETIMEDAC 200 mg mit 10 Durchstechflaschen für 282,79 € (28,28 €/je Durchstechflasche) (30),

DETIMEDAC 500 mg mit 1 Durchstechflasche für 72,78 € (31),

DETIMEDAC 1000 mg mit 1 Durchstechflasche für 130,71 € (32).

Angaben zu den Kosten von Lomustin

Lomustin wird als CECENU in Packungen mit 20 Hartkapseln zu 40 mg vertrieben, die die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte 579,01 € kosten (28). Pro Kapsel sind GKV-Kosten von 28,95 € anzusetzen.

Angaben zu den Kosten von Pembrolizumab

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte ergibt sich für eine Packung mit 1 Durchstechflasche KEYTRUDA zu 50 mg Pembrolizumab ein Preis von 2.118,48 € aus GKV-Perspektive (33).

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab+ Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	28	1.988,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Cobimetinib+ Vemurafenib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Dabrafenib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Dabrafenib+ Trametinib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00	5	85	6.885,00
			1	17	1.377,00
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	4	284,00
Lomustin ¹⁾	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	26	1.846,00
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	17	1.207,00
Trametinib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Vemurafenib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
1) Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht benennen. Die Kostendarstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin.					

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. (39-42)).

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 a) dynamisch verhandelt wird, b) 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, c) 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 den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben 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 für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“ (16)

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 (43-45).

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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab+Ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit fortgeschrittenem Melanom • Vorbehandelte Patienten • Therapienaive Patienten, BRAF+ • Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten 	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Cobimetinib+Vemurafenib	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	entfällt	entfällt	entfällt
Dabrafenib	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	entfällt	entfällt	entfällt
Dabrafenib+Trametinib	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten, BRAF+ 	entfällt	entfällt	entfällt
Dacarbazin	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten 	entfällt	entfällt	entfällt
Ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit fortgeschrittenem Melanom • Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten 	entfällt	entfällt	entfällt
Lomustin ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten 	entfällt	entfällt	entfällt
Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandelte Patienten 	entfällt	entfällt	entfällt

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
Pembrolizumab	• Vorbehandelte Patienten	entfällt	entfällt	entfällt
Trametinib	• Vorbehandelte Patienten, BRAF+	entfällt	entfällt	entfällt
Vemurafenib	• Therapienaive Patienten, BRAF+ • Vorbehandelte Patienten, BRAF+	entfällt	entfällt	entfällt
<p>1) Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht benennen. Die Darstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin.</p> <p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); GKV = Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

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.

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien 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 Melanom-Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt (21, 46, 47).

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 – entfällt

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt

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

Entsprechend den Fachinformationen bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen.

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) – entfällt

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
Entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro ¹	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab+Ipilimumab	Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	163.401,76 (161.413,76 + 1.988,00)	399.353.901,44 bis 536.284.576,32
	Therapienaive Patienten, BRAF+		113.400.821,44 bis 135.623.460,80
	Therapienaive Patienten, BRAFWt		133.172.434,40 bis 159.153.314,24
	Vorbehandelte Patienten		152.944.047,36 bis 241.507.801,28
	Vorbehandelte Patienten, BRAF+		70.426.158,56 bis 111.113.196,80

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro ¹	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</i>			
Ipilimumab	Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	74.281,52 (73.997,52 + 284,00)	181.544.034,88 bis 243.791.948,64
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie Therapienaive Patienten, BRAF+</i>			
Vemurafenib	Therapienaive Patienten, BRAF+	93.108,37 (93.108,37 + 0)	64.617.208,78 bis 77.279.947,10
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapien Therapienaive Patienten, BRAFwt</i>			
Ipilimumab	Therapienaive Patienten, BRAFWt	74.281,52 (73.997,52 + 284,00)	60.539.438,80 bis 72.350.200,48
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapien Vorbehandelte Patienten</i>			
Dacarbazin als patientenindividuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten	5317,07 (3940,07 + 1377,00) bis 13.071,30 (6.186,30 + 6.885,00)	4.976.777,52 bis 19.319.381,40
Ipilimumab als patientenindividuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten	74.281,52 (73.997,52 + 284,00)	69.527.502,72 bis 109.788.086,56
Lomustin als patientenindividuelle Therapie ²⁾	Vorbehandelte Patienten	926,42 (926,42 + 0) bis 1.158,02 (1.158,02 + 0)	867.129,12 bis 1.711.553,56
Nivolumab als patientenindividuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten	108.311,32 (106.465,32 + 1.846,00)	101.379.395,52 bis 160.084.130,96
Pembrolizumab als patientenindividuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten	145.263,64 (144.056,64 + 1207,00)	135.966.767,04 bis 214.699.659,92
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie Vorbehandelte Patienten, BRAF+</i>			
Cobimetinib+Vemurafenib als patientenindividuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten, BRAF+	180.952,49 (180.952,49 + 0)	77.990.523,19 bis 123.047.693,20

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro ¹	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Dabrafenib als patientenindividuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten, BRAF+	91.067,99 (91.067,99 + 0)	39250303,69 bis 61926233,20
Dabrafenib+Trametinib als patientenindividuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten, BRAF+	196.129,59 (196.129,59 + 0)	84.531.853,29 bis 133.368.121,20
Trametinib als patientenindividuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten, BRAF+	105.061,60 (105.061,60 + 0)	45.281.549,60 bis 71.441.888,00
Vemurafenib als patientenindividuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten, BRAF+	93.108,37 (93.108,37 + 0)	40.129.707,47 bis 63.313.691,60
<p>1) Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung der Infusionslösung, jeweils pro Patient und Jahr.</p> <p>2) Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht benennen. Die Kostendarstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin. Die tatsächlichen Therapiekosten für Lomustin sind bei zulassungskonformer Anwendung höher.</p> <p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); GKV = Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>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.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Therapie des malignen Melanoms im fortgeschrittenen Stadium unterliegt seit 2011 einer starken Dynamik. Mit Ipilimumab und Nivolumab konnten innerhalb von kurzer Zeit zwei unterschiedliche immunonkologische Therapieansätze entwickelt werden, die erstmalig eine

signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Dacarbazin nachweisen konnten, das bis dato zumindest für therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutations-negativen Tumoren der alte Goldstandard klinischer Studien war. Mit Pembrolizumab ist seit Juli 2015 ein weiteres Immunonkologikum verfügbar. Für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation sind mit Vemurafenib und Dabrafenib weitere neue und effektive Therapieoptionen verfügbar. MEK-Inhibitoren wie Cobimetinib oder Trametinib können in Kombination mit den BRAF-Inhibitoren eingesetzt werden, Trametinib ist auch in der Monotherapie zugelassen.

Therapieentscheidungen, auch von möglichen Kombinationen oder Therapiesequenzen, sind im Falle einer indizierten antineoplastischen Therapie gemäß der aktuell gültigen S3-Leitlinie sowie der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ patientenindividuell unter Berücksichtigung des Mutationsstatus des Tumors und der klinischen Faktoren Tumorlast und Progressionsdynamik zu treffen (11, 48).

In der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie ist die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab und Ipilimumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus empfohlen. Mit der Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab steht daher jetzt eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die aufgrund der beiden synergistisch wirkenden immunonkologischen Angriffspunkte das unter Ipilimumab erreichte Gesamtüberleben unabhängig vom BRAF Status weiter zu steigern vermag und somit der bestehende Versorgungsbedarf sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus in größerem Umfang als bisher gedeckt werden kann.

Aufgrund der hohen Marktdynamik und der dadurch entstandenen therapeutischen Vielfalt sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus wird der künftige Einsatz durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt jeder Therapieentscheidung beeinflusst, zu denen keine hinreichend belastbaren Daten vorliegen, die das Ausmaß vom Einfluss dieser Faktoren beschreiben. Eine begründete und belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist aus diesen Gründen nicht möglich. Dennoch werden im Folgenden mögliche Einflussfaktoren auf den erwartbaren Versorgungsanteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dargestellt.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

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

Ergebnisse einer von B-MS in Auftrag gegebenen Marktforschungsserie zwischen Juni 2013 und Dezember 2014 zeigten, dass von den therapienaiven Patienten, die wegen eines fortgeschrittenen Melanoms in Behandlung sind, nur rund 80 % eine antineoplastische Behandlung erhalten, 19 % davon in klinischen Studien (49). Vorbehandelte Patienten erhalten nach einer ersten antineoplastischen Behandlung in rund 69 % noch eine zweite antineoplastische Therapie, 16 % davon in klinischen Studien. Nach B-MS-interner Erfahrung stellen die ermittelten Versorgungsanteile allerdings eine eher konservative Schätzung dar, d.h. B-MS geht davon aus, dass eher mehr Patienten antineoplastisch behandelt werden.

Ist eine antineoplastische Therapie indiziert, könnten nachfolgende Gründe bei einem Teil der Patienten in der Zielpopulation gegen eine Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab sprechen:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung des Patienten gegen eine Immuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab wegen der substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsprofile oder der regelmäßigen Infusionsgabe. Es wird aber aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation und des als behandelbar einzustufenden Nebenwirkungsprofils davon ausgegangen, dass nur wenige Patienten aus diesen Gründen keine Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab erhalten werden.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen bzw. alternative sequentielle Einsätze, oder auch für den Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

In der Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab sind lediglich die Kontraindikationen „Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“ angegeben (1, 2). Es wird aber davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche

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

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

Studien	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Therapieabbruch unter Nivolumab+Ipilimumab wegen UE ^a
CA209-067, CA209-069	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	43,0 % (175/407) ^b
<p>UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>a) Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende.</p> <p>b) Die Gesamtabbruchrate beider Studien ergibt sich als gewichteter Mittelwert aus den Abbruchraten der Studien CA209-067 und CA209-069 von 43,1 % (135/313) und 42,6 % (40/94) (50, 51).</p>		

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist: Ipilimumab

Ipilimumab wird in der aktuell gültigen S3-Leitlinie mit Empfehlungsgrad A für das fortgeschrittene Melanom bei therapienaiven wie auch bei vorbehandelten Patienten empfohlen (11). In der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie wird Ipilimumab nur in Kombination mit einem Anti-PD-1-Antikörper empfohlen (48). Mit der Einführung von Nivolumab bzw. der Kombinationstherapie mit Ipilimumab und unter Einbezug der aktuellen Therapieempfehlungen ist daher davon auszugehen, dass Ipilimumab vornehmlich in Kombination mit Nivolumab eingesetzt wird.

b) Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist: Vemurafenib

Bei Patienten, deren Tumore BRAF-V600-Mutationen haben, liegen seit 2015 mit den MEK-Inhibitoren bzw. deren Kombination mit den BRAF-Inhibitoren weitere Therapieoptionen vor. In der aktuell gültigen S3-Leitlinie wird der Einsatz von BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib) bei BRAF-V600-Mutation empfohlen in Abhängigkeit von der Konstitution des Patienten und des Tumorstatus (11). In der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie sind die BRAF-Inhibitoren nur in Kombination mit einem MEK-Inhibitor empfohlen (48). Weiterhin ist für BRAF-V600-Mutation-positive Patienten auch eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren, entweder mit einem Anti-PD-1-Antikörper alleine oder in Kombination mit einem Anti-CTLA-4-Antikörper, empfohlen. Mit der Einführung von Nivolumab bzw. der Kombinationstherapie mit Ipilimumab und unter Einbezug der aktuellen Therapieempfehlungen ist daher davon auszugehen, dass Vemurafenib als Monotherapie nicht mehr vorrangig eingesetzt wird.

c) Vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

Die aktuell gültige S3-Leitlinie nennt als Therapieoptionen im vorbehandelten, fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium neben den auch für die therapienaiven Patienten genannten Optionen weitere Chemotherapieregimes wie das

CarboTax-Schema (Carboplatin+Paclitaxel). Ferner wird der Einschluss in klinische Studien empfohlen (11). In der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie sind sowohl Mono- als auch Polychemotherapien mit dem Empfehlungsgrad 0 nur noch dann empfohlen, wenn keine überlegenen Therapieschemata wie BRAF/MEK-Inhibitoren oder Anti-PD-1-Antikörper in Frage kommen (48). Mit der Einführung von Nivolumab bzw. der Kombinationstherapie mit Ipilimumab und unter Einbezug der aktuellen Therapieempfehlungen ist daher davon auszugehen, dass, wenn überhaupt, diese Empfehlungen vornehmlich erst im Rahmen später nachgelagerter Therapielinien eingesetzt werden.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom findet v.a. in spezialisierten Hauttumorzentren sowie bei niedergelassenen Onkologen statt. Es wird davon ausgegangen, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in diesem Anwendungsgebiet im Krankenhaus fast vollständig im Rahmen der ambulanten Behandlung (§§ 116, 116a, 116b, 117 SGB V in Verbindung mit der Arzneimittelversorgung nach § 129a SGB V) verabreicht wird. Der Einsatz der Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab im stationären Versorgungsbereich wird daher in diesem Dossier als vernachlässigbar eingeschätzt.

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

Aufgrund der hohen Dynamik und Heterogenität in der Behandlung des malignen Melanoms sowie einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten beschreiben lassen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgrund der gezeigten Überlegenheit künftig sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus eingesetzt werden wird und in Folge die oben diskutierten ZVT vermehrt erst in späteren Therapielinien zum Einsatz kommen werden.

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 Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen sowie der vom „Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe“ herausgegebenen aktuellen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ (Version 1.1, Stand: Februar 2013) und der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie (Version 2.0, Stand: April 2016). 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 KOF, die für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung (Mikrozensus 2013).

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

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden der aktuell gültigen S3-Leitlinie sowie der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie „Malignen Melanom“, den Ergebnissen einer von B-MS in Auftrag gegebenen Marktforschungsserie zwischen Juni 2013 und Dezember 2014, der Fachinformationen zu Nivolumab und Ipilimumab sowie den Studienberichten der Studien CA209-067 und CA209-069 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. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2016. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember 2015. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
3. Roche. Fachinformation ZELBORAF 240 mg Filmtabletten; Stand: Oktober 2015. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
4. Roche. Fachinformation COTELLIC 20 mg Filmtabletten; Stand: November 2015. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
5. Novartis. Fachinformation TAFINLAR 50 mg/75 mg Hartkapseln; Stand: Oktober 2015. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
6. Novartis. Fachinformation MEKINIST Filmtabletten; Stand: September 2015. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
7. Lipomed. Fachinformation DACARBAZIN LIPOMED 200 mg; Stand: Juni 2014. Weil/Rhein: Lipomed GmbH; 2014. Available from: www.fachinfo.de.
8. medac. Fachinformation DETIMEDAC; Stand: März 2015. Wedel: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
9. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Final Clinical Study Report for Study CA209066; A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma; Report Date: 20.10.2014. 2014.
10. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A, Vemurafenib (Zelboraf[®]), Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, Stand: 17.02.2012 2012. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
11. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Version 1.1. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL; Stand: Februar 2013. 2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-verlaengert.pdf.
12. 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 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 05. Juni 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
13. 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 - Vemurafenib vom 06. März 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 06. März 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 15. medac. Fachinformation CECENU 40 mg Kapsel; Stand: Februar 2015. Wedel: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab vom 07. Januar 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 17. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2016. Herfortshire, UK: Merck Sharp & Dohme Limited; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
 18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Ipilimumab. 2013. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC11&showdescription=yes.
 19. DIMDI - WIdO Wissenschaftliches Institut der AOK. Amtlicher ATC-Index 2015; Stand 01. Januar 2015. 2015. Available from: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html.
 20. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb zur Beschlussvorlage des WIdO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen (DDD) für die amtliche Fassung 2012. 2012.
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab vom 04. Februar 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 22. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. 2013. Erschienen am 5. November 2014. Artikelnummer: 5239003139004.2014 17. Februar 2016. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Rauchgewohnheiten5239004139004.pdf;jsessionid=F69938C97E1CFD808EABCF2C2EA24937.cae3?_blob=publicationFile.
 23. 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.
 24. DIMDI - WIdO Wissenschaftliches Institut der AOK. Amtlicher ATC-Index 2016; Stand 01. Januar 2016. 2016. Available from: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html.
 25. 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 vom 19. April 2012. 2012. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.

26. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info OPDIVO 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 4 ml; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
27. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info OPDIVO 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 10 ml; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
28. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info CECENU Kapseln; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
29. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info COTELLIC 20 mg Filmtabletten; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
30. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info DETIMEDAC 200 mg Pulver z. Herst. e. Inj.- o. Inf.-Lsg.; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
31. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info DETIMEDAC 500 mg Pulver z. Herst. e. Infusionslsg.; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
32. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info DETIMEDAC 1000 mg Pulver z. Herst. e. Infusionslsg.; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
33. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info KEYTRUDA 50 mg Plv. f. e. Konz. z. Herst. e. Inf.-Lsg.; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
34. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info MEKINIST 2,0 mg Filmtabletten; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
35. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info TAFINLAR 75 mg Hartkapseln; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
36. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info YERVOY 5 mg/ml Konz. z. Herst. e. Inf.Lsg. Durch.Fl. 10 ml; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
37. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info YERVOY 5 mg/ml Konz. z. Herst. e. Inf.Lsg. Durch.Fl. 40 ml; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
38. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info ZELBORAF 240 mg Filmtabletten; Stand: 15.04.2016. 2016. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
39. 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 vom 04. Dezember 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
40. 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 vom 19. Juni 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
41. 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 vom 19. Juni 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 42. 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 04. Februar 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 43. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). 01. Oktober 2009 2009. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf.
 44. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Hilfstaxe Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. 01. Januar 2015. 2015. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf.
 45. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009 .Vertrag vom 30.05.2015. Inkrafttreten zum 01.10.2015. 2015. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20150530_AM_6_Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf.
 46. 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 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 05. Juni 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 47. 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 - Dabrafenib vom 03. April 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 48. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Konsultationsfassung Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand: April 2016. 2016. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>.
 49. Genactis. Patientenpotentiale, aktuelles Therapieverhalten und antineoplastischer Substanzeinsatz in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms – Tracking Studie zwischen Juni 2013 und Dezember 2014, Ergebnisse einer Marktforschungsstudie. 2015.

50. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Final Clinical Study Report for Study CA209069; A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE BLINDED STUDY OF NIVOLUMAB (BMS-936558) IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB VS IPILIMUMAB ALONE IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED, UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA; Report Date: 05.12.2014. 2014.
51. Bristol-Myers Squibb. NIVOLUMAB Interim Clinical Study Report for Study CA209067; A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF NIVOLUMAB MONOTHERAPY OR NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB VERSUS IPILIMUMAB MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA; Report Date: 19.06.2015. 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).

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

OPDIVO als Monotherapie

Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt 3 mg/kg Körpergewicht, die alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird.

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Nivolumab, die alle 3 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert wird. Dabei werden die ersten 4 Dosen kombiniert mit anschließender Gabe von 3 mg/kg Ipilimumab, das über einen Zeitraum von 90 Minuten intravenös verabreicht wird.

Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher 3 mg/kg Nivolumab alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert wird.

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab, sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

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 auf Seite 2 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab		
Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO-Monotherapie	
	- OPDIVO + Ipilimumab	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab	
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben, bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^a fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab		
Immunvermittelter Hautausschlag	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Andere Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)		
^a Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.		

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

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

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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. OPDIVO muss bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion

(Gesamtbilirubin $>1,5 \times$ bis $3 \times$ die obere Normgrenze [ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $>3 \times$ ULN und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Score ≥ 2 waren von den klinischen Studien zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. 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.

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

Die erforderliche Gesamtdosis OPDIVO kann unverdünnt als Lösung mit 10 mg/ml oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml verdünnt infundiert werden.

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

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

Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformation für Ipilimumab. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale Nebenwirkungen und Lungenembolie berichtet. Patienten sollten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydratation erkennen lassen. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei lebensbedrohlichen oder schweren wieder auftretenden kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen abgesetzt werden.

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

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit

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

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

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

Anwendung von Nivolumab bei Melanom-Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit beginnen (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendung von Nivolumab bei NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf beginnen. Beim NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie wurde innerhalb der ersten 3 Monate bei den mit Nivolumab behandelten Patienten eine höhere Anzahl an Todesfällen beobachtet verglichen mit den mit Docetaxel behandelten Patienten. Faktoren, die in Verbindung mit frühen Todesfällen stehen, waren schlechtere prognostische Merkmale und/oder aggressiver Krankheitsverlauf in Kombination mit niedriger oder fehlender Tumor-PD-L1-Expression (siehe Abschnitt 5.1).

Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

Bei (symptomatischer) Pneumonitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab 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 Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere

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

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Nephritis 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 oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit 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 oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Bei schwerwiegender (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Nebenniereninsuffizienz muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung

mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird.

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

Immunvermittelter Hautausschlag

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

In seltenen Fällen wurde eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder TEN auftreten, sollte die Behandlung mit Nivolumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Nivolumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung von Nivolumab empfohlen.

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

In klinischen Studien von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden bei weniger als 1 % der Patienten zusätzlich folgende klinisch signifikante, immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Gastritis, Sarkoidose und Duodenitis.

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

Infusionsreaktionen

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

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Melanom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von den klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ausgeschlossen. Patienten mit okulärem/ovealem Melanom waren von den klinischen Studien zum Melanom ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Studie CA209037 Patienten ausgeschlossen, die eine Nebenwirkung vom Grad 4 hatten, die in Zusammenhang mit einer anti-CTLA-4-Therapie stand (siehe Abschnitt 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.

Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt. Bevor eine Behandlung mit der Kombination eingeleitet wird, wird den Ärzten empfohlen, die individuellen Patienten- und Tumorcharakteristika sorgfältig unter Berücksichtigung des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Kombination relativ zur Nivolumab-Monotherapie zu bewerten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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.

Nierenzellkarzinom

Patienten wurden von der pivotalen Studie zum Nierenzellkarzinom ausgeschlossen bei Vorhandensein von Gehirnetastasen oder Gehirnetastasen in der Vorgeschichte, bei aktiver Autoimmunerkrankung oder bei einer Erkrankung, die eine Behandlung mit einer systemischen Immunsuppression erfordert (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 kontrollierter Natriumdiät

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Arten von Wechselwirkungen

Systemische Immunsuppression

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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. OPDIVO 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 OPDIVO-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 OPDIVO-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 OPDIVO-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des OPDIVO-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.

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml. Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen. Um das OPDIVO-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
 - Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke; oder
 - Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke.

SCHRITT 1

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

SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Beutel zur intravenösen Gabe (PVC oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke. Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

Anwendung

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

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

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

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

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

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

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“ (1)

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht (2).

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

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

„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

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

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

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

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

„Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie OPDIVO 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 B-MS 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): 1. Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für die Studie CA209037 vorlegen: Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit Nivolumab versus einer Behandlung nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastatischem) Melanom mit Progression nach einer Anti-CTLA-4-Therapie.	Der abschließende Studienbericht ist bis zum 30. Juni 2016 vorzulegen
2. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): 2. Der Zulassungsinhaber muss eine aktualisierte Auswertung der OS-Daten für die Studie CA209066 vorlegen: Eine Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit Nivolumab versus Dacarbazin bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Melanom vom BRAF-Wildtyp ohne Vorbehandlung.	Die aktualisierten Daten/der Studienbericht ist bis zum 31. Dezember 2015 vorzulegen*
3. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (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**
4. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für die Studie CA209067 vorlegen: Eine randomisierte, doppelblinde Studie bei Patienten, die mit Nivolumab Monotherapie, Ipilimumab Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt werden.	Der abschließende Studienbericht ist bis zum 31. März 2017 vorzulegen

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Mit dem Antrag auf die Indikationserweiterung wurde der EMA die Version 3.0 des RMP eingereicht.

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) erhielt vom Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) die Mitteilung, dass der RMP Version 3.0 vom 15.06.2015 akzeptiert wird (5).

Das CHMP bestätigte diese Entscheidung, erhob jedoch potentielle Sicherheitsbedenken aufgrund von fatalen Fällen von pulmonalen/respiratorischen Ereignissen unter der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab. B-MS wurde aufgefordert, die Folgen eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Toxizität der Nivolumab-Ipilimumab-Kombinationstherapie und dem Auftreten von Todesfällen aufgrund pulmonaler Ereignisse zu diskutieren. Abhängig vom Ausgang dieser Diskussion könnte eine Überarbeitung des RMP erforderlich werden. (5).

Im Updated CHMP Joint Rapporteurs extension of indication variation assessment report vom 23.02.2016 werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben (5):

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

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität und kardiale Arrhythmien (nur in der Indikation vorbehandelte Patienten mit Melanom) 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 (5).

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studie CA209-234 vor, die zum Ziel hat, 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, Endokrinopathien, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und ihr Sicherheitsprofil, Management

und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht werden (5).

Das PRAC ist auf Grundlage der erhaltenen Daten der Auffassung, dass der vorgesehene Pharmakovigilanceplan ausreichend ist, um die Risiken des Produktes zu identifizieren und zu charakterisieren. Das PRAC betrachtet Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen weiterhin als ausreichend zur Kontrolle der Effektivität der Risikominimierungsaktivitäten. Die vorgeschlagenen Aktivitäten zur Risikominimierung hält das PRAC nach Betrachtung der übermittelten aktualisierten Daten weiterhin für ausreichend, um die Risiken des Produktes in der beabsichtigten Indikation zu minimieren. (5).

Tabelle 3-T: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis oder renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelter Hautausschlag, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten beinhalten Monitoring, Evaluation und Reporting von Einzelfallberichten (Individual Case Safety Reports), 15-Tage-Berichten (Expedited Reporting) und regelmäßigen, aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (Periodic Safety Update Reporting) Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivität in Form der Post-Marketing-Pharmako-epidemiologiestudie CA209-234	SmPC/Fachinformation, Packungsbeilage/Gebrauchsinformation Kommunikationsplan zur weiteren Steigerung der Aufmerksamkeit des medizinischen Fachpersonals auf wichtige Risiken und den angemessenem Umgang damit. BMS stellt potentiellen verschreibenden Ärzten zum Markteintritt zwei Kommunikationsmittel zur Verfügung: • Anleitung zur Behandlung der Nebenwirkungen • Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten	SmPC/Fachinformation
Wichtige potentielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten	SmPC/Fachinformation, Packungsbeilage/Gebrauchsinformation
Immunogenität	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten; Untersuchung der Immunogenität in laufenden klinischen Studien der Phase 3	SmPC/Fachinformation
Kardiale Arrhythmien (nur in der Indikation vorbehandelte Patienten mit Melanom)	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten; Untersuchung in mehreren laufenden klinischen Studien der Phase 3	SmPC/Fachinformation
Fehlende Informationen		
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten; pädiatrischer Prüfplan (Paediatric Investigation Plan)	SmPC/Fachinformation
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten	SmPC/Fachinformation
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten	SmPC/Fachinformation
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten	SmPC/Fachinformation
SmPC = Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)		

Quelle: (5)

Umsetzung der Maßnahmen durch B-MS

Die im Rahmen des RMP als Risikominimierungsmaßnahmen konkret vorgesehenen Formulierungen wurden vollständig in die aktuelle Fachinformation (1) und Gebrauchsinformation (6) übernommen.

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

Die **Informationsbroschüre für Ärzte** (3) 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. Darin werden relevante Informationen wie Symptome, Schweregrade sowie Behandlung bzw. soweit zutreffend Nachsorge immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben.

Abschließend enthält die Informationsbroschüre Angaben zu den empfohlenen Behandlungsmodifikationen für Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in Folge immunvermittelter Nebenwirkungen.

Die Patientenkarte (4) 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 Symptome einer Entzündung des Darmes wie Magenschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl
- Leberprobleme wie Gelbfärbung der Augen oder Haut, Schmerzen an der rechten Bauchseite oder Müdigkeit
- Nierenprobleme wie verminderte Harnmenge
- 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
- Entzündungen der Haut wie Juckreiz, Hautausschlag, Blasenbildung, Geschwüre oder Abschälen der Haut
- Weitere Anzeichen bzw. Symptome wie schmerzende und gerötete Augen, Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Entzündung der Bauchspeicheldrüse mit Schmerzen im Oberbauch, verminderter Appetit, Übelkeit oder Erbrechen, Sodbrennen, Verlust des

Schutzes bestimmter Nervenzellen, Schmerzen/Taubheit/Schwäche der Muskeln und Schwierigkeiten beim Gehen.

Weiterhin wird ausgeführt, dass Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auf das Immunsystem wirkt und schwere bis lebensbedrohliche Entzündungen hervorrufen kann. Es wird darauf hingewiesen, dass für weitere Informationen der behandelnde Arzt zu kontaktieren ist und an diesen bestimmte Informationen vom Patienten weiterzugeben sind.

Die Patientenkarte soll vom Patienten jederzeit mitgeführt und bei allen Ärzten, die an der Behandlung beteiligt sind, sowie bei jedem Krankenhausbesuch vorgezeigt werden. 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 oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, „wenn ein Patient eine Pneumonitis 3. oder 4. Grades, Durchfall oder Kolitis 3. Grades (nur bei Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab) oder 4. Grades, eine Erhöhung 3. oder 4. Grades der Aspartat-Aminotransferase, der Alanin-Transaminase oder des Gesamtbilirubin, eine Kreatinin-Erhöhung 4. Grades, eine Nebenniereninsuffizienz 3. oder 4. Grades oder eine Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis, Diabetes oder Hautausschlag jeweils 4. Grades hat. Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist auch dauerhaft abzusetzen bei jeglichen immunvermittelten Nebenwirkungen des Grades 4, bei erneut auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen des Grades 3 sowie bei immunvermittelten Nebenwirkungen des Grades 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikationen 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 oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte nicht fortgeführt werden, solange 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 EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation (1), die Gebrauchsinformation (6), die Produktinformation (2) und der Updated CHMP Joint Rapporteurs extension of indication variation assessment report vom 23.03.2016 (5). Des Weiteren wurden die Informationsbroschüre für behandelnde Ärzte (3) sowie die 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 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2016. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Produktinformation OPDIVO; ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, 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: Mai 2016. 2016.
3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO (Nivolumab) Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen; RMP-Broschüre für Ärzte; Stand: 05/2016. 2016.
4. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO (Nivolumab) Patientenkarte; Stand: 05/2016. 2016.
5. European Medicines Agency. Updated CHMP Joint Rapporteurs extension of indication variation assessment report, 3rd Request for Supplementary Information (RSI); Invented name: OPDIVO, International non-proprietary name/Common name: NIVOLUMAB, Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0003; Marketing authorisation holder (MAH): Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; Date of this report 23.03.2016 2016.
6. Bristol-Myers Squibb. Gebrauchsinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2016. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2016.