Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ipilimumab (Yervoy®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 C

Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab 12 Jahren

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

Stand: 15.02.2018

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 ... 15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 57
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 ... 88
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 95
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 98
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 102
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 103
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 109
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ... 109
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 122
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 122
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 125
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 129
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 129
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 129

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 47
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 54
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 89
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 96
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – entfällt 98
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 98
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 99

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43 (AJCC-Stadien I bis IV), alle Altersgruppen, Deutschland 2013. 36

Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43 (AJCC-Stadien I bis IV), 0- bis 19-Jährige, Deutschland 2013. 37

Abbildung 3-3: Dosierungsschema für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Kombinationsphase (Nivolumab+Ipilimumab) bzw. Erhaltungsphase (Nivolumab-Monotherapie) 74

Verzeichnis eigener Tabellen

Seite

Tabelle 3-A: Definition der T-Kategorie der TNM-Klassifikation für Melanome 21
Tabelle 3-B: Definition der N-Kategorie der TNM-Klassifikation für Melanome 22
Tabelle 3-C: Definition der M-Kategorie der TNM-Klassifikation für Melanome 22
Tabelle 3-D: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms 23
Tabelle 3-E: Malignes Melanom (ICCC-3 „XI Andere maligne epitheliale Neoplasien und maligne Melanome", (d) Maligne Melanome (ICD-O-3 8720-8780, 8790)) – Altersstandardisierte Inzidenzrate (pro 1 000 000 Kinder und Jugendliche < 18 Jahre) in Deutschland für die Jahre 2009 – 2015, DKKR 35
Tabelle 3-F: Malignes Melanom (ICCC-3 „XI Andere maligne epitheliale Neoplasien und maligne Melanome", (d) Maligne Melanome (ICD-O-3 8720-8780, 8790)) – Anzahl der gemeldeten Fälle in Deutschland für die Jahre 2009 – 2015, DKKR 35
Tabelle 3-G: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) –Inzidenzrate (pro 100 000 Einwohner) in Deutschland für das Jahr 2013, RKI 37
Tabelle 3-H: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2013, RKI 38
Tabelle 3-I: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Geschätzte altersspezifische Inzidenzraten (pro 100 000 Personen) für Deutschland für das Jahr 2013 auf Basis von GEKID-Daten 38
Tabelle 3-J: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2013 auf Basis von GEKID-Daten 39
Tabelle 3-K: Malignes Melanom – Berechnete Inzidenzraten und Inzidenzen für 12- bis 17-Jährige in Deutschland: DKKR, RKI und GEKID 39
Tabelle 3-L: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Mortalität in Deutschland für die Jahre 2011 – 2013, RKI 41
Tabelle 3-M: Malignes Melanom – Geschätzte Prävalenz in der Zielpopulation für Deutschland für das Jahr 2013, DKKR 41
Tabelle 3-N: Malignes Melanom – Geschätzte Prävalenz in der Zielpopulation für Deutschland für das Jahr 2013, RKI 42
Tabelle 3-O: Malignes Melanom – Geschätzte Prävalenz in der Zielpopulation für Deutschland für das Jahr 2013, GEKID 43
Tabelle 3-P: Malignes Melanom – Geschätzte Prävalenzen in der Zielpopulation: DKKR, RKI und GEKID 43
Tabelle 3-Q: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 1999 – 2014, RKI 44
Tabelle 3-R: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für die Jahre 2003 – 2014 auf Basis von GEKID-Daten 45

Tabelle 3-S: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Mortalität in Deutschland für die Jahre 1999 – 2015, RKI 46

Tabelle 3-T: AJCC-Stadienverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei Kindern und Jugendlichen < 19 Jahre mit malignem Melanom, Deutsches Zentralregister malignes Melanom, Daten für die Jahre 1983 – 2011 48

Tabelle 3-U: Nicht-Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom (SEER17) und Daten vom Tumorregister München (Jahre 1998 – 2012) für Erwachsene 50

Tabelle 3-V: Herleitung der Anzahl von nicht resezierbaren Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren mit Melanom in Stadien III und IV 51

Tabelle 3-W: Berechnung der Teilpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt 83

Tabelle 3-X: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen 93

Tabelle 3-Y: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten 126

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	v-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DDD	Defined Daily Dose
DE	Dosiseinheit
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EURD-Liste	List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)
e.V.	Eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Abkürzung	Bedeutung
ICCC3	Internationale Klassifikation der Krebserkrankungen bei Kindern (ICCC3)
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)
ICD-O-3	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, 3. Ausgabe, deutsche Fassung (International Classification of Diseases for Oncology 3rd Edition)
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KKG	Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
LDH	Lactatdehydrogenase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
M	Fernmetastasen
MEK	Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (Mitogen activated Extracellular signal-regulated Kinase)
MELTUMP	Melanozytäre Tumoren, die histomorphologisch eine mögliche Malignität andeuten können (Tumors of Unknown Metastatic Potential)
mMEL	Malignes Melanom
N	Regionäre Lymphknotenmetastasen
n	Anzahl
P	Parenteral
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PDCO	Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFU	Plaque-bildende Einheiten (Plaque-Forming Units)
PIP	Pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan)

Abkürzung	Bedeutung
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
pT	Primärtumor
qm	Quadratmeter
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan)
SEER9	Surveillance Epidemiology and End Results 9
SEER12	Surveillance Epidemiology and End Results 12
SEER17	Surveillance Epidemiology and End Results 17
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
STEP	Register für Seltene pädiatrische Tumore
TNM-Klassifikation	Klassifikation von malignen Tumoren nach: Tumor, Nodulus, Metastase
UV	Ultraviolettstrahlung
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZDO	Zentrum für Dermatoonkologie Tübingen
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZRMM	Zentralregister Malignes Melanom
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Ipilimumab (Yervoy®) zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) – im Folgenden abgekürzt als „fortgeschrittenen" – Melanomen bei Jugendlichen ab 12 Jahren ist:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes [1].

Aufgrund der Seltenheit und der Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen Melanoms bei den besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patienten unterliegen Studiendesign und Patientenanzahl einer Studie im Anwendungsgebiet einigen Besonderheiten und Limitationen. Die nicht randomisierte, einarmige, multizentrische und offene Phase-II-Zulassungsstudie CA184-178 ist die einzige für die Nutzenbewertung von Ipilimumab relevante pädiatrische Studie. Es liegen somit keine vergleichenden Daten zur Beantwortung der für das Dossier relevanten Fragestellung vor. Ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT war demnach nicht möglich. Indirekte Vergleiche gegenüber der ZVT mit den aus der pädiatrischen Ipilimumab-Studie CA184-178 vorliegenden nicht-vergleichenden Daten würden, vorausgesetzt es läge überhaupt eine adäquate pädiatrische Studie für einen solchen Vergleich vor, aufgrund der geringen Patientenanzahl von 4 mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg behandelten Patienten sehr viele Unsicherheiten mit sich bringen. Valide Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab in dieser Population wären diesen Analysen nicht zu entnehmen. Daher erfolgt die Nutzenbewertung von Ipilimumab für Jugendliche ab 12 Jahren basierend auf einem Evidenztransfer, der gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 [2] und in Bezug auf den Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development" der European Medicines Agency (EMA) [3] eine Extrapolation von Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit für erwachsene Patienten auf pädiatrische Patienten zulässt. Im Zulassungsverfahren wurde von der EMA ebenfalls ein Evidenztransfer basierend auf nicht-vergleichenden Daten herangezogen [4].

Obwohl die Nutzenbewertung nicht auf einem Vergleich gegenüber der ZVT basiert, werden in entsprechenden Abschnitten des vorliegenden Dossiers Ausführungen zu Therapieoptionen gemacht, von denen mangels diesbezüglicher Daten nur angenommen werden kann, dass sie im Versorgungsalltag vereinzelt zum Einsatz und als ZVT infrage kommen könnten.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Auf Grundlage des Beratungsantrags 2017-B-126 hat am 23.08.2017 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin ein Beratungsgespräch stattgefunden. Gegenstand des Beratungsgesprächs war zum einen die Bestimmung der ZVT und zum anderen die für das Bewertungsverfahren vorzulegende Evidenz, insbesondere im Hinblick auf einen möglichen Evidenztransfer [1].

Der G-BA hat auf Grundlage der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO des G-BA [5] für Ipilimumab zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als ZVT bestimmt.

Der G-BA führte hierzu aus, dass lediglich Dacarbazin und Lomustin aufgrund der fehlenden Einschränkung der Anwendungsgebiete auf die Anwendung bei Erwachsenen als für Jugendliche zugelassene Arzneimittel anzusehen seien. Nach Ansicht von B-MS entspricht die fehlende formale Einschränkung auf erwachsene Patienten allerdings eher dem Vorgehen der Zulassungsbehörden zum Zeitpunkt der Zulassung von Dacarbazin und Lomustin als einer Zulassung explizit für pädiatrische Patienten. Keiner der jeweiligen Fachinformationen sind Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen oder spezielle Angaben zur Anwendung zu entnehmen [6-8]. In den jeweiligen Fachinformationen zu Dacarbazin ist sogar angegeben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern/Jugendlichen bisher noch nicht erwiesen sei und solange keine weiteren Erfahrungswerte vorlägen, noch keine speziellen Empfehlungen für die Verwendung von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen gegeben werden könnten [6-8]. Des Weiteren sind Dacarbazin und Lomustin für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen nicht mehr empfohlen.

Der G-BA führte weiterhin aus, dass alle in den Leitlinien empfohlenen Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patienten für Jugendliche nicht zugelassen seien. Da sich anhand vorliegender Evidenz keine Standardtherapie für jugendliche Patienten mit fortgeschrittenem Melanom bestimmen ließe, erfolge die Therapie nach Maßgabe des Arztes. Der G-BA legte keine weiteren Vorgaben zur Therapie nach Maßgabe des Arztes fest, außer dass es sich um eine systemische Therapie in Abgrenzung zu einer Best-Supportive-Care oder ggf. nicht-medikamentösen Therapien handeln solle. Bei der Auswahl der Therapie nach Maßgabe des Arztes sollten, sofern in der vorliegenden Patientenpopulation sinnvoll, Biomarker (v-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B (BRAF)-Mutationsstatus, Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression) sowie ggf. die Art der Vortherapie(n) und die Dauer des Ansprechens auf Vortherapie(n) berücksichtigt werden. Zudem seien der Zulassungsstatus und die Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe zu berücksichtigen. Abweichungen seien gesondert zu begründen [1].

In den nationalen Leitlinien, der S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) [9, 10], werden keine Therapieempfehlungen explizit für Jugendliche gemacht. Da die für Erwachsene empfohlenen Arzneimittel für Jugendliche nicht zugelassen sind, bleibt im Versorgungsalltag alleinig die Option, diese Wirkstoffe patientenindividuell im off-label use einzusetzen (Abschnitt 3.2.2).

Somit könnten grundsätzlich alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel auch bei der Behandlung jugendlicher Patienten zum Einsatz und als ZVT infrage kommen. Dies umfasst die zugelassenen Arzneimittel bzw. Arzneimittelkombinationen Dabrafenib, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib sowie Nivolumab+Ipilimumab, Cobimetinib+Vemurafenib und Trametinib+Dabrafenib [8, 11-18] (Abschnitt 2.1.2 in Modul 2).

In der aktuellsten nationalen Leitlinie, der S3-Leitlinie, werden unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus als systemische Therapieoption eine Immuntherapie mit den Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-inhibierenden Antikörpern Nivolumab oder Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit dem zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigen-4 (CTLA-4)-inhibierenden Antikörper Ipilimumab empfohlen. Für die Kombinationstherapie ist nur Nivolumab zugelassen [12, 14, 19]. Bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor werden weiterhin Kombinationstherapien aus den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib mit den Mitogen-aktivierten extrazellulären Signal regulierten Kinase (MEK)-Inhibitoren Cobimetinib bzw. Trametinib empfohlen [9]. Der Hinweis des G-BA, dass bei der Auswahl der Therapie nach Maßgabe des Arztes u.a. Biomarker (BRAF-Mutationsstatus, PD-L1-Expression) berücksichtigt werden sollten, impliziert, dass auch aus seiner Sicht eine nur für Erwachsene zugelassene Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren oder einem PD-1-Inhibitor als ZVT infrage kommen kann.

Zur vorzulegenden Evidenz, insbesondere im Hinblick auf einen möglichen Evidenztransfer, hat der G-BA im Beratungsgespräch ausgeführt, dass für den Nutzennachweis vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen seien. Deren Methodik solle internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entsprechen und sie sollten an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt worden sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Zudem sollten sie gegenüber einer ZVT gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO des G-BA durchgeführt worden sein [1]. Diese Vorgaben gälten grundsätzlich auch für Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern. Da dieses Patientenkollektiv aber besonders schutzbedürftig ist und daraus Besonderheiten/Limitationen (siehe u.a. Regulation (EC) No 1901/2006 i.V.m Regulation (EC) No 1902/2006) bei der Durchführung von klinischen Studien resultierten, werde die vorliegende Evidenz für Erwachsene hinsichtlich ihrer Aussagekraft und ggf. ihrer Übertragbarkeit auf Jugendliche im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V insbesondere geprüft [1].

Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist die Mindestvoraussetzung laut G-BA, dass die EMA eine hinreichende Vergleichbarkeit festgestellt habe. Weitere Voraussetzungen seien eine hinreichende Ähnlichkeit der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik, des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils und des Erkrankungsbildes zwischen Erwachsenen und Jugendlichen. Zudem sollten für beide Populationen idealerweise vergleichende Ergebnisse zu denselben Endpunkten mit hinreichend vergleichbarer Operationalisierung vorliegen [1].

Aufgrund der Besonderheiten und Limitationen bei der Studiendurchführung für die besonders schutzbedürftige Population der pädiatrischen Patienten, die in Abschnitt 3.2.2 näher erläutert

sind, liegen keine vergleichenden Daten vor. Die nicht randomisierte, einarmige, multizentrische und offene Phase-II-Zulassungsstudie CA184-178 ist die einzige für die Nutzenbewertung von Ipilimumab relevante pädiatrische Studie. Ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT war demnach nicht möglich. Indirekte Vergleiche gegenüber der ZVT mit den aus der pädiatrischen Ipilimumab-Studie CA184-178 vorliegenden nicht-vergleichenden Daten würden, vorausgesetzt es läge überhaupt eine adäquate pädiatrische Studie für einen solchen Vergleich vor, aufgrund der geringen Patientenanzahl von 4 mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg behandelten Patienten sehr viele Unsicherheiten mit sich bringen. Valide Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab in dieser Population wären diesen Analysen nicht zu entnehmen. Daher erfolgt die Nutzenbewertung von Ipilimumab für Jugendliche ab 12 Jahren basierend auf einem Evidenztransfer von Ergebnissen für Erwachsene auf Jugendliche anhand nicht-vergleichender Daten. Im Zulassungsverfahren wurde von der EMA ebenfalls ein Evidenztransfer basierend auf nicht-vergleichenden Daten herangezogen [4]. Wie in den Abschnitten 4.4.1 und 4.4.2 in Modul 4 zusammenfassend beschrieben, sind die Voraussetzungen des G-BA für einen Evidenztransfer insgesamt erfüllt.

Auch wenn für den Nutzennachweis kein Vergleich gegenüber der ZVT vorgenommen wird, werden aufgrund der Relevanz der als ZVT infrage kommenden Therapieoptionen in der Versorgungsrealität im vorliegenden Dossier Ausführungen dazu in den entsprechenden Abschnitten gemacht.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-126) hat am 23.08.2017 stattgefunden. Für die Beratungsanfrage wurde eine Recherche nach Wirkstoffen im relevanten Anwendungsgebiet in der Datenbank des arznei-telegramms (atd (http://www.arznei-telegramm.de/)) sowie eine Recherche auf der Homepage des G-BA zur Feststellung des

patientenrelevanten Nutzens einer Vergleichstherapie durch den G-BA durchgeführt. Zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse wurde eine internetbasierte Handsuche nach nationalen und internationalen Leitlinien zum malignen Melanom durchgeführt. Die Niederschrift des Beratungsgesprächs liegt vor [1, 20].

Für Informationen zum allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet wurden die Synopse des G-BA der Evidenz zur Bestimmung der ZVT [20], das Beratungsgespräch [1] sowie die aktuellste deutsche Leitlinie, die S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ mit Stand Juli 2016 (Version 2.0 [9]), herangezogen.

Angaben zum Zulassungsverfahren von Ipilimumab zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab 12 Jahren wurden dem Type II variation assessment report des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) vom 14.12.2017 entnommen [4].

Angaben zu den für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen Arzneimitteln sind Abschnitt 2.1.2 in Modul 2 des vorliegenden Dossiers entnommen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.1.4 referenziert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 0 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 2017-B-126; Ipilimumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab 12 Jahren; Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Wirkstoff Ipilimumab; Datum des Gespräches 23. August 2017. 2017.

2. Europäische Union. VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. 2006. Adresse: https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf. Aufgerufen am: 29.01.2018.

3. European Medicines Agency. Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. Draft. 1 April 2016. Procedure No.

EMA/199678/2016. . 2016. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/04/WC500204187.pdf. Aufgerufen am: 29.01.2018.

4. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Yervoy. International non-proprietary name: ipilimumab. 14 December 2017. Procedure No. EMEA/H/C/002213/II/0044. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 17. August 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.11.2017 B2, in Kraft getreten am 28. November 2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_iK-2017-11-28.pdf. Aufgerufen am: 16.01.2018.

6. Lipomed. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 200 mg; Stand: Juni 2014. 2014. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

7. medac. Fachinformation CECENU 40 mg Kapsel; Stand: Dezember 2016. 2016. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

8. medac. Fachinformation DETIMEDAC; Stand: Januar 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

9. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand: Juli 2016. 2016. Adresse: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html. Aufgerufen am: 29.05.2017.

10. 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. Adresse: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html. Aufgerufen am: 29.01.2018.

11. AMGEN. Fachinformation IMLYGIC 106 / 108 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung; Stand: April 2017. 2017. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

12. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

13. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2018. 2018. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 29.01.2018.

14. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

15. Novartis. Fachinformation MEKINIST Filmtabletten; Stand: März 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

16. Novartis. Fachinformation TAFINLAR 50 mg/75 mg Hartkapseln; Stand: Oktober 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

17. Roche. Fachinformation ZELBORAF 240 mg Filmtabletten; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

18. Roche. Fachinformation COTELLIC 20 mg Filmtabletten; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

19. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßgen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2017-B-126 Ipilimumab; Stand: Juli 2017. 2017.

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.

Aufgrund der Seltenheit und der Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei den besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patienten unterliegen Studiendesign und Patientenanzahl einer Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet einigen Besonderheiten und Limitationen. Daher erfolgt die Nutzenbewertung von Ipilimumab für Jugendliche ab 12 Jahren basierend auf einem Evidenztransfer, der gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 [1] und in Bezug auf den Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development" der EMA [2] eine Extrapolation von Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit für erwachsene Patienten auf pädiatrische Patienten zulässt.

Die Voraussetzung für einen solchen Evidenztransfer ist eine adäquate Vergleichbarkeit verschiedener Aspekte zwischen der Ausgangspopulation (Erwachsene) und der Zielpopulation (*hier:* Jugendliche ab 12 Jahren) [2]. So muss u.a. ein vergleichbares Erkrankungsbild gegeben sein. Dies wird für das fortgeschrittene (nicht resezierbare oder metastasierte) Melanom im Folgenden dargestellt.

Weitere Aspekte im Bezug auf die Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sind in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 C beschrieben.

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 [3]. Die internationale Klassifikation der Krebserkrankungen bei Kindern nach ICCC3 lautet: XI Andere maligne epitheliale Neoplasien und maligne Melanome [4]. Die Tumoren entwickeln sich primär an der Haut [5], selten am Auge [6] und an den Hirn- und Schleimhäuten [7].

Das maligne Melanom ist wegen seiner hohen genetischen Heterogenität [8] prognostisch ungünstig und als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten [9]: Erwachsene Patienten im fortgeschrittenen Stadium hatten insbesondere vor Zulassung der neuen Substanzen wie dem Immunonkologikum Ipilimumab ab 2011 eine schlechte Prognose mit einem 1-Jahres-Überleben von nur etwa 25 % [10].

Anders als viele andere onkologische Erkrankungen in Deutschland betrifft das maligne Melanom auch jüngere Patienten [11] (siehe auch Abschnitt 3.2.3). Allerdings tritt das maligne Melanom bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren mit einem Anteil von 1 bis 3 % an allen in der pädiatrischen Population vorkommenden Krebsarten sehr selten auf. Das maligne Melanom tritt hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren auf; nur in 0,3 % der Fälle sind die Patienten jünger als 15 Jahre [12-14]. Gemäß der Unterteilung pädiatrischer Bevölkerungsgruppen nach der internationalen E11-Leitlinie der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) entsprechen die Jugendlichen der Altersgruppe von 12 bis 18 Jahren [15, 16]. Die Patienten < 12 Jahren werden im Folgenden als Kinder zusammengefasst.

Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen sind einerseits genetische Faktoren (5 bis 10 % der malignen Melanome treten in vorbelasteten Familien auf), andererseits konstitutionelle Faktoren wie hellhäutiger Hauttyp sowie Naevi, d.h. gutartige Pigmentflecken, in großer Anzahl. Intensive ultraviolette (UV) Strahlung ist der wichtigste ätiologische Faktor für die Entstehung des Melanoms [17-19]. Weitere Risikofaktoren sind kongenitale Naevi, dysplastische Naevi und Xeroderma pigmentosum (auch: Mondscheinkrankheit) – eine durch extreme Photosensivität gekennzeichnete genetische Erkrankung [13, 18, 20]. Das maligne Melanom ist im frühen Erkrankungsstadium häufig symptomlos, neigt aber frühzeitig zur hämatogenen oder lymphatischen Metastasierung mit Auftreten von lokoregionären Metastasen und Fernmetastasen.

Klassifizierung des malignen Melanoms

Entsprechend der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) 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 [21]. Diese Subtypen und Mischformen finden sich ebenso bei Erwachsenen wie auch bei Kindern und Jugendlichen [12, 13, 18]. Das maligne Melanom zeigt sich insbesondere bei jüngeren Kindern vor der Pubertät, teilweise auch in einer histologisch von den malignen Melanomen Erwachsener abweichenden Form. Bei Jugendlichen hingegen ist die Verteilung der Häufigkeit der hauptsächlich vorkommenden Subtypen des superfiziell spreitenden Melanoms und des nodulären Melanoms sowie der seltener vorkommenden Subtypen des Lentigo-maligna-Melanoms und des akral-lentiginösen Melanoms insgesamt vergleichbar zu Erwachsenen [13, 14, 18]. Bei jüngeren Kindern zeigt sich das Melanom sehr häufig amelanotisch und tritt in verschiedenen Rot- und Pinktönen auf, wobei sich die Farbe im Verlauf der Erkrankung meist nicht verändert. Es tritt vorwiegend als Papel oder Knoten auf, ist klar begrenzt und der Durchmesser ist < 6 mm. Hingegen ist das Melanom bei Jugendlichen und Erwachsenen zumeist pigmentiert und weist eine Diversität hinsichtlich Farbe und Morpholgie auf. Es tritt als Hautfleck oder Papel auf, seltener als Knoten, und ist nicht klar begrenzt [20].

Bei Kindern kommen teils schwierig voneinander und vom malignen Melanom abzugrenzende zumeist benigne Neoplasien wie das spitzoide Melanom, atypische spitzoide Läsionen, melanozytäre Läsionen, atypische Spitz-Naevi oder Tumore mit unbekanntem metastasierenden Potential (tumors of unknown metastatic potential (MELTUMP)) vor. Bei Jugendlichen wie auch bei Erwachsenen kommen diese sehr viel seltener bis gar nicht vor [18].

Bei Jugendlichen treten maligne Melanome genauso wie bei Erwachsenen hauptsächlich am Rumpf auf, bei Kindern dagegen eher im Kopf-Hals-Bereich. Die Tumore sind zum Zeitpunkt der Diagnose bei jüngeren Kindern häufig dicker als bei Erwachsenen und Jugendlichen [13, 14, 18].

Tumordicke, Tumorulzeration, Mitoserate und Ausmaß der Metastasierung sind sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen prognostische Faktoren für den Verlauf der Erkrankung [13, 18, 22-24]. Diese prognostischen Faktoren haben 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. Für Kinder und Jugendliche gibt es keine eigene Stadieneinteilung, weswegen die AJCC-Klassifikation der Erwachsenen auch für die pädiatrische Patientenpopulation herangezogen wird [18].

In den nachfolgenden Tabellen sind die Definitionen bezüglich Primärtumor (T, Tabelle 3-A), regionärer Lymphknotenmetastasen (N, Tabelle 3-B) und Fernmetastasen (M, Tabelle 3-C) der TNM-Klassifikation dargestellt. Tabelle 3-D zeigt die sich je nach Ausprägung der TNM-Kategorien ergebende Stadieneinteilung gemäß aktueller AJCC-Klassifikation von 2018 [25].

Tabelle 3-A: Definition der T-Kategorie der TNM-Klassifikation für Melanome

T-Kategorie	**Tumordicke**	**Ulzeration**
TX: Nicht messbar	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
T0: Kein Tumor nachweisbar	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Tis: In-situ-Tumor	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
T1	≤1,0 mm	Unklar oder unspezifiziert
T1a	<0,8 mm	Ohne Ulzeration
T1b	<0,8 mm	Mit Ulzeration
	0,8 – 1,0 mm	Mit oder ohne Ulzeration
T2	>1,0- 2,0 mm	Unklar oder unspezifiziert
T2a	>1,0- 2,0 mm	Ohne Ulzeration
T2b	>1,0- 2,0 mm	Mit Ulzeration
T3	>2,0- 4,0 mm	Unklar oder unspezifiziert
T3a	>2,0- 4,0 mm	Ohne Ulzeration
T3b	>2,0- 4,0 mm	Mit Ulzeration
T4	>4,0 mm	Unklar oder unspezifiziert

T-Kategorie	Tumordicke	Ulzeration
T4a	>4,0 mm	Ohne Ulzeration
T4b	>4,0 mm	Mit Ulzeration
Quelle: [25]		

Tabelle 3-B: Definition der N-Kategorie der TNM-Klassifikation für Melanome

N-Kategorie	Anzahl betroffener regionärer Lymphknotenmetastasen	Vorliegen von In-transit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
NX	Regionäre Lymphknoten nicht untersucht	Nein
N0	Keine	Nein
N1	1 betroffener Lymphknoten oder jede Anzahl von In-transit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne betroffene Lymphknoten	
N1a	1 Lymphknoten, klinisch okkult	Nein
N1b	1 Lymphknoten, klinisch entdeckt	Nein
N1c	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	Ja
N2	2-3 betroffene Lymphknoten oder jede Anzahl von In-transit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit 1 betroffenem Lymphknoten	
N2a	2-3 Lymphknoten, klinisch okkult	Nein
N2b	2-3 Lymphknoten, mindestens 1 davon klinisch entdeckt	Nein
N2c	1 Lymphknoten, klinisch okkult oder klinisch entdeckt	Ja
N3	≥4 betroffene Lymphknoten oder jede Anzahl von In-transit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit ≥ 2 betroffenen Lymphknoten, oder jede Anzahl verbackener Lymphknoten ohne oder mit In-transit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	≥4 Lymphknoten, klinisch okkult	Nein
N3b	≥4 Lymphknoten, mindestens 1 davon klinisch entdeckt, oder jede Anzahl verbackener Lymphknoten	Nein
N3c	2-3 Lymphknoten, klinisch okkult oder klinisch entdeckt und/oder jede Anzahl verbackener Lymphknoten	Ja
Quelle: [25]		

Tabelle 3-C: Definition der M-Kategorie der TNM-Klassifikation für Melanome

M-Kategorie	Lokalisation	LDH-Wert
M0	Keine Fernmetastasen	Nicht zutreffend
M1	Fernmetastasen vorhanden	siehe unten

M-Kategorie	Lokalisation	LDH-Wert
M1a	Fernmetastasen in der Haut, im Weichgewebe einschließlich der Muskeln, und/oder in nicht-regionären Lymphknoten	Nicht erhoben oder unspezifiziert
M1a(0)		Nicht erhöht
M1a(1)		Erhöht
M1b	Fernmetastasen in der Lunge mit oder ohne Fernmetastasen der Kategorie M1a	Nicht erhoben oder unspezifiziert
M1b(0)		Nicht erhöht
M1b(1)		Erhöht
M1c	Viszerale Fernmetastasen, nicht das zentrale Nervensystem betreffend mit oder ohne Fernmetastasen der Kategorien M1a oder M1b	Nicht erhoben oder unspezifiziert
M1c(0)		Nicht erhöht
M1c(1)		Erhöht
M1d	Fernmetastasen im zentralen Nervensystem mit oder ohne Fernmetastasen der Kategorien M1a, M1b oder M1c	Nicht erhoben oder unspezifiziert
M1d(0)		Nicht erhöht
M1d(1)		Erhöht
Quelle: [25]		

Tabelle 3-D: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Primärtumor (T)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b oder N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a oder N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c oder N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c oder N3a/b/c	M0	IIIC

Primärtumor (T)	**Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)**	**Fernmetastasen (M)**	**Stadium**
T3b/T4a	Jede N ≥N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Jede T, Tis	Jede N	M1	IV
Quelle: [25]			

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, IIIC und IIID unterteilt (Tabelle 3-D). Ulzerationen stellen dabei einen negativen prognostischen Faktor dar: Ein ulzerierter Primärtumor ist mit einem melanomspezifischen Überleben assoziiert, dass vergleichbar ist mit demjenigen eines Patienten mit nicht-ulzeriertem Melanom der nächsthöheren Tumordicke-Kategorie [25].

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 derzeit limitierten Datenlage und den bis dato geringen Unterschieden bezüglich Überleben von Patienten in diesem Stadium 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, im Weichgewebe einschließlich Muskeln und/oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten, M1b bei Lungenmetastasen, M1c bei viszeralen Fernmetastasen, die nicht das zentrale Nervensystem betreffen und M1d bei Fernmetastasen, die das zentrale Nervensystem betreffen. Die M-Kategorien können jeweils die Ausprägungen der darunterliegenden M-Kategorie beinhalten oder nicht (z.B. Fernmetastasen der Kategorie M1b können Fernmetastasen der Kategorie M1a beinhalten oder nicht). Die weitere Unterteilung erfolgt für jede M-Kateogrie je nach Vorliegen eines erhöhten LDH-Wertes (z.B. M1c(0) (LDH nicht erhöht) oder M1c(1) (LDH erhöht) [25].

Für die Population, die der Datenbank der AJCC zur Analyse von Prognosefaktoren zugrunde liegt, wurden Überlebensraten für die verschiedenen Stadien berechnet [25]. Die 10-Jahres-Überlebensrate fällt von Stadium IA bis Stadium IIC von 98 % auf 75 %, für die Stadien IIIA, B, C und D betragen sie 88 %, 77 %, 60 % und 24 %. Aufgrund der sich derzeit rasant entwickelnden Therapielandschaft für Patienten mit einem Melanom im Stadium IV wurde auf aktualisierte Berechnungen für dieses Stadium verzichtet [25]. Im Rahmen der vorherigen AJCC-Stadieneinteilung wurde eine 1-Jahres-Überlebensrate bei 7972 Patienten im Stadium IV in Höhe von 62 % in der Kategorie M1a, 53 % in der Kategorie M1b und 33 % in der Kategorie M1c ermittelt [22]. Eine Meta-Analyse ermittelte für Patienten im Stadium IV eine 1-Jahres-Überlebensrate von 25 % [10]. Die Überlebensunterschiede zwischen den verschiedenen M-Kategorien des Stadiums IV werden häufig als Stratifizierungsmerkmal in

klinischen Studien verwendet [22]. Ferner hat sich auch der LDH-Spiegel im Serum – bei dessen Erhöhung im Stadium IV stets eine Einstufung in den Schweregrad M1c erfolgt [22] – als Prognosefaktor erwiesen. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten betrugen im gesamten Stadium IV bei normalem LDH-Spiegel 65 % bzw. 40 % Prozent, bei erhöhten LDH-Werten 32 % bzw. 18 % [22]. Weitere Prognosefaktoren sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche sind Geschlecht und Alter: Weibliche Patienten weisen eine bessere Prognose auf als männliche, wobei dieser Unterschied im Alter über 60 Jahre abnimmt, und jüngere Patienten haben eine bessere Prognose als ältere Patienten [14, 22, 26].

Ebenso wie bei Erwachsenen ist das Überleben bei Kindern und Jugendlichen vom Stadium der Erkrankung abhängig und reduziert sich stark bei fortgeschrittenem Stadium. Die Verteilung der Patienten auf die Stadien I bis IV bei Erstdiagnose für Erwachsene und Kinder/Jugendliche weicht prozentual zwar teils voneinander ab, der weitaus größte Anteil entfällt aber in beiden Populationen auf Stadium I und der deutlich geringste Anteil auf Stadium IV: Für Erwachsene zeigten Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) aus insgesamt 23 bevölkerungs- und 7 einrichtungsbezogenen klinischen Krebsregistern in 10 Bundesländern im Zeitraum 2002 bis 2011 für die Stadien I bis IV Anteile von 67,7 %, 19,4 %, 9,4 % und 3,6 % [27]; für Kinder und Jugendliche zeigte eine Auswertung des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft von 443 zwischen 1983 und 2011 registrierten Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren für die Stadien I bis IV Anteile von 76,9 %, 15,6 %, 6,7 % und 0,7 %[1] [12]. Die Auswertung des Zentralregisters Malignes Melanom zeigte für Kinder und Jugendliche für die Stadien I, II und III/IV jeweils ein 5-Jahres-Überleben von 98,5 %, 91,1 % und 53,0 % [12]. Vergleichbare internationale Daten zum 5-Jahres-Überleben zeigte eine Auswertung von SEER 12- und SEER 9-Daten von 1973 bis 2001 von 1255 Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren mit 96,1 % für lokale, 77,2 % für regionär fortgeschrittene und 57,3 % für fernmetastasierte Stadien [14]. Insgesamt ist das Outcome somit in Bezug auf die Abhängigkeit vom Stadium zwischen Erwachsenen und insbesondere Jugendlichen ab 12 Jahren vergleichbar.

Charakterisierung der Zielpopulation

YERVOY® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert [28]. Im vorliegenden Dossier erfolgt die Nutzenbewertung ausschließlich für jugendliche Patienten ab 12 Jahren. Somit lautet die Zielpopulation:

Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.

[1] Eigene Berechnungen nach Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. und Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [12, 27]: Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtheit der in Stadium I bis IV registrierten Fälle, d.h. Fälle in Stadium 0, da diese Angabe nur für Erwachsene verfügbar ist, oder Fälle mit unbekanntem Stadium sind für die Berechnung ausgeschlossen.

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 für Erwachsene entspricht: Für Patienten mit malignen Melanomen ist in allen Stadien das primäre therapeutische Ziel eine R0-Resektion, d.h. eine Entfernung des Tumors im Gesunden [29, 30]. Gemäß der nationalen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ ist eine systemische Therapie indiziert, wenn im Stadium III (nachgewiesene Mikro- oder Makrometastasen, keine Fernmetastasen) oder IV (nachgewiesene Fernmetastasen) keine R0-Resektion mehr möglich ist [29]. Bei diesen Patienten handelt es sich dann um Patienten mit „fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom“, im Folgenden verkürzt als „fortgeschrittenes Melanom“ bezeichnet.

Für Kinder und Jugendliche gibt es in den nationalen Leitlinien keine expliziten Therapieempfehlungen. Die Empfehlungen zur Resektion sind aber grundsätzlich dieselbigen wie für Erwachsene; eine R0-Resektion ist auch bei Kindern und Jugendlichen die Therapie der Wahl [18]. Da zudem die AJCC-Klassifikation wie beschrieben auch für Kinder und Jugendliche herangezogen wird, gilt die obige Definition des „fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms“ für Erwachsene analog für Kinder und Jugendliche.

Der G-BA hatte in seinen Beschlüssen zu Vemurafenib [31, 32] und Ipilimumab [33] ebenso wie das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Dossierbewertung zu Nivolumab [34] und der 1. und 2. Dossierbewertung zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [34, 35] kommentiert, dass auch, wenn auch nur zu einem eher geringen Anteil, bei erwachsenen Patienten in früheren Krankheitsstadien (Stadium I oder II) Tumore nicht resezierbar sein könnten. Auch aus Sicht von B-MS erscheint dieses in Einzelfällen sowohl für erwachsene als auch für pädiatrische Patienten 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. Jugendliche Patienten ab 12 Jahren 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.

Obwohl eine Unterscheidung in therapienaive (nicht vorbehandelte) sowie vorbehandelte Patienten, darunter sowohl Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor, kein primäres und alleiniges Entscheidungskriterium für

bzw. gegen eine Therapieoption darstellt, insbesondere auch gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ mit Stand Juli 2016 [29], 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 [36]. Somit umfassen therapienaive Patienten auch 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 – ist v.a. darin begründet, dass für erwachsene Patienten seit 2011 spezifische BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib) sowie seit 2015 MEK-Inhibitoren (Trametinib und Cobimetinib für die Kombinationstherapie) zugelassen sind, die das unkontrollierte Zellwachstum von Tumoren mit BRAF-V600-Mutation unterbinden können [37-40]. BRAF-Inhibitoren sollen allerdings gemäß aktueller S3-Leitlinie nur noch in Kombination mit einem MEK-Inhibitor eingesetzt werden [29].

Es wird geschätzt, dass bei Erwachsenen bei 30 bis 70 % der Melanome eine BRAF-V600-Mutation zu finden ist [41], wobei entsprechend der Spruchpraxis des G-BA von 46 % bei erwachsenen Patienten ausgegangen wird [32, 42-45]. Der Anteil bei Kindern und Jugendlichen ist mit etwa 50 % vergleichbar zu dem bei Erwachsenen [46].

Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen

Die Ursachen und die Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms sowie die Histologie, die betroffenen Körperstellen, die Tumordicke, das Stadium bei Erstdiagnose, die prognostischen Faktoren und die Stadienabhängigkeit des Outcomes unterscheiden sich nicht maßgeblich zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

Fazit für den Evidenztransfer

Das Erkrankungsbild des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms ist für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene insgesamt vergleichbar. Damit ist dieser

Aspekt der Voraussetzung der adäquaten Vergleichbarkeit für einen Evidenztransfer gemäß dem Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA [2] erfüllt.

Auch die EMA hat im Rahmen der Zulassung von Ipilimumab für die pädiatrische Patientenpopulation einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf jugendliche Patienten herangezogen, womit eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und des Erkrankungsbildes in diesen Patientenpopulationen auch seitens der Zulassungsbehörde bestätigt wurde [47]:

“Melanomas in adolescent patients, usually defined as patients from 11 to 19 years, behave similarly to melanoma in adults […]. […] Risk factors between adult and paediatric melanomas are similar […]. […].Therefore, […], disease, prognosis and treatment of adolescents is considered similar to melanoma in adults.”

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.

Therapeutischer Bedarf bei pädiatrischen Patienten

Laut dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der Europäischen Kommission waren vor dem Jahr 2006 mehr als 50 % der bei Kindern eingesetzten Arzneimittel nicht an Kindern geprüft und nicht für Kinder zugelassen [48, 49]. Ärzten blieb daher zur Behandlung von pädiatrischen Patienten zumeist nur der Einsatz von für Erwachsene zugelassenen Arzneimitteln im „off-label use“ oder der Einsatz von Arzneimitteln im „unlicensed use“ (Herstellung eines Rezepturarzneimittels aus Fertigarzneimitteln, Einsatz von klinischen Prüfpräparaten vor Zulassung, Gabe von Arzneizubereitungen aus Chemikalien/Arzneistoffen im Rahmen eines Therapieversuchs) [49, 50]. Diese Optionen bringen aber eine Vielzahl von Problemen und Risiken mit sich [1]: inadäquate Dosierungsinformationen erhöhen das Nebenwirkungsrisiko, auch mit möglicherweise tödlichem Ausgang, die Behandlung kann aufgrund von Unterdosierung unwirksam sein, therapeutische Fortschritte können für pädiatrische Patienten nicht erschlossen werden und kindgerechte Zubereitungen und Verabreichungswege stehen nicht zur Verfügung. Zudem können auf ärztliche Verschreibung hin zubereitete Arzneimittel (formula magistralis und formula officinalis) zur Behandlung von pädiatrischen Patienten von mangelhafter Qualität sein [1].

Es bestand somit insgesamt und unabhägig von der Art der Erkrankung ein hoher therapeutischer Bedarf an zugelassenen Arzneimitteln für pädiatrische Patienten, welcher zur Verabschiedung der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 im Jahr 2006 geführt hat. Ziel der Verordnung ist die Förderung der Entwicklung von Kinderarzneimitteln im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Studien sowie deren Zulassung, ohne dadurch pädiatrische Patienten unnötigen klinischen Prüfungen auszusetzen und ohne die Zulassung neuer Arzneimittel für Erwachsene zu verzögern [1]. Zum Erreichen des Ziels sieht die Verordnung vor, dass der pharmazeutische Unternehmer seit dem 26. Juli 2008 mit dem Einreichen des Zulassungsantrags für ein neues Arzneimittel für Erwachsene der Zulassungsbehörde ein pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) vorlegen muss. In diesem wird das Entwicklungsprogramm des pharmazeutischen Unternehmers für die Anwendung des Arzneimittels in der pädiatrischen Population dargestellt. Das pädiatrische Prüfkonzept muss vom Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee, PDCO) der EMA genehmigt werden und kann auch nur mit dessen Genehmigung zurück- oder freigestellt oder geändert werden [1].

Die pädiatrische Patientenpopulation ist im Hinblick auf die Entwicklung von Arzneimitteln und deren Prüfung in klinischen Studien ein besonders schutzbedürftiges und sehr heterogenes Patientenkollektiv. Viele der im Körper ablaufenden Prozesse befinden sich bei pädiatrischen Patienten noch in Reifungs- und Entwicklungsstadien, welche sich je nach Alter stark voneinander unterscheiden können und durch die Gabe von Arzneimitteln irreversibel geschädigt werden können. Klinische Studien mit pädiatrischen Patienten unterliegen daher einigen Limitationen und Besonderheiten.

Viele Erkrankungen treten z.B. sehr selten in dieser Patientenpopulation gegenüber der erwachsenen Patientenpopulation auf, was zu Rekrutierungsproblemen in klinischen Studien führt. Die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien und somit Erkenntnisse höchster Evidenzstufe wird dadurch bedeutsam erschwert oder sogar unmöglich gemacht. Da sich aber viele Prozesse im Körper im Hinblick auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels von denen Erwachsener unterscheiden können, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die für Erwachsene bereits vorliegende Evidenz zu einem Arzneimittel unmittelbar auf die pädiatrische Population übertragen werden kann. Dies ist somit für jedes Arzneimittel individuell zu prüfen. Wenn allerdings eine Übertragbarkeit von vorliegender Evidenz für Erwachsene auf pädiatrische Patienten möglich ist, sollte der Evidenztransfer für die Zulassung des Arzneimittels herangezogen werden, um pädiatrische Patienten vor unnötigen klinischen Studien zu bewahren. Weiterhin sollte eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien vermieden werden, sofern diese keine neuen Erkenntnisse zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen [1, 2].

Wie erwähnt kann sich die Pharmakodynamik, die Pharmakokinetik sowie die Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffs je nach Stadium des Reifeprozesses bei Früh- und Neugeborenen (0 bis 27 Tage), Säuglingen und Kleinkindern (1 Monat bis 23 Monate), Kindern (2 bis 11 Jahre) und Heranwachsenenden und Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) maßgeblich unterscheiden. Grundsätzlich ist für die Zulassung von Arzneimitteln für

pädiatrische Patienten der Forderung des Pädiatrieausschusses nachzukommen, dass alle Untergruppen im pädiatrischen Prüfkonzept berücksichtigt werden, sofern die Erkrankung in der entsprechenden Untergruppe vorkommt und das Arzneimittel zur Anwendung kommen kann. Zudem sollten Studien in der am wenigsten verletzlichen Gruppe durchgeführt werden (d.h. bei Erwachsenen statt bei Kindern, bei älteren statt bei jüngeren Kindern). Die Studien müssen qualitativ hochwertig und ethisch vertretbar sein [1, 15, 16].

Mit der Einführung der EU-Kinderverordnung wurde eine Vielzahl von Maßnahmen festgelegt, um die Anzahl an zugelassenen Kinderarzneimitteln zu erhöhen. Insgesamt besteht allerdings auch einige Jahre nach Einführung der Verordnung noch immer ein großer therapeutischer Bedarf an zugelassenen Kinderarzneimitteln [49, 50].

Therapeutische Optionen und therapeutischer Bedarf bei der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren

Da das maligne Melanom, wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wegen seiner hohen genetischen Heterogenität als prognostisch ungünstig und als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten ist, und frühzeitig zur hämatogenen oder lymphatischen Metastasierung mit Auftreten von lokoregionären Metastasen und Fernmetastasen neigt [8, 9], ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen grundsätzlich eine möglichst frühzeitige Entfernung des Primärtumors im Gesunden (R0-Resektion) anzustreben, solange dies in frühen Stadien der Erkrankung noch möglich ist [18]. Diese Empfehlung wird auch in der aktuellsten nationalen Leitlinie, der S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“, ausgesprochen [29].

Beim fortgeschrittenen Melanom besteht diese Option jedoch i.d.R nicht mehr, sodass die Indikation zu einer systemischen Therapie mit dem Ziel der Verlängerung des Überlebens, der Vermeidung des Fortschreitens der Erkrankung sowie der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten besteht [29]. In der S3-Leitlinie und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) werden Empfehlungen für eine systemische Therapie für Erwachsene gegeben, Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche werden jedoch nicht explizit genannt [29, 30].

In der S3-Leitlinie werden unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus als systemische Therapieoption eine Immuntherapie mit den PD-1-inhibierenden Antikörpern Nivolumab oder Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit dem CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab empfohlen. Für die Kombinationstherapie ist nur Nivolumab zugelassen [51-53]. Bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor werden weiterhin Kombinationstherapien aus den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib mit den MEK-Inhibitoren Cobimetinib bzw. Trametinib empfohlen [29].

In der S3- und der DGHO-Leitlinie werden verschiedene Chemotherapieregimes genannt, wobei die Monotherapie mit Dacarbazin bis zur Einführung der o.g. neuen Therapieoptionen als Standardtherapie galt. Nachrangig erwähnt werden verschiedene Polychemotherapien, die im Vergleich zur Monotherapie höhere Ansprechraten zeigen, jedoch kein signifikant längeres

Gesamtüberleben bei deutlich erhöhter Toxizität aufweisen. Der Stellenwert der Mono- und Polychemotherapien ist aufgrund neuer Evidenz deutlich herabgestuft: Nur, wenn überlegene Therapieoptionen wie PD-1-inhibierende Antikörper oder BRAF-/MEK-Inhibitoren nicht infrage kommen, kann eine Monochemotherapie mit Dacarbazin bzw. eine Polychemotherapie angeboten werden. Sowohl die Mono- als auch die Polychemotherapie sind nur mit Empfehlungsgrad 0 ausgewiesen („Empfehlung offen“) [29, 30]. Die Beschlussfassung des G-BA zu Pembrolizumab hat bestätigt, dass Dacarbazin bei erwachsenen therapienaiven Patienten keine ZVT im Anwendungsgebiet mehr darstellt [54].

Bis auf Ipilimumab, das seit dem 18.01.2018 als erster Wirkstoff zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen ist, steht allerdings keiner der vorrangig empfohlenen Wirkstoffe als zugelassenes Arzneimittel für diese Patientengruppe zur Verfügung. Lediglich das nachrangig empfohlene Chemotherapeutikum Dacarbazin ist nicht ausschließlich für Erwachsene zugelassen, wobei dies eher auf das damalige Vorgehen der Zulassungsbehörden zum Zeitpunkt der Zulassung von Dacarbazin als auf eine ausdrückliche Zulassung für Kinder und Jugendliche zurückzuführen ist (Abschnitt 2.1.2 in Modul 2). In den jeweiligen Fachinformationen zu Dacarbazin ist genannt, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen bisher noch nicht erwiesen sei und solange keine weiteren Erfahrungswerte vorlägen, noch keine speziellen Empfehlungen für die Verwendung von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen gegeben werden könnten [55, 56].

Somit gab es für Jugendliche bislang keine Möglichkeit einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit explizit für diese Patientengruppe zugelassenen Arzneimitteln und dementsprechend keine qualitativ hochwertige Erfahrung aus klinischen Studien hinsichtlich der Anwendung der Arzneimittel in diesem Anwendungsgebiet. Es blieb die einzige Möglichkeit, die für Erwachsene im Anwendungsgebiet zugelassenen und gemäß Leitlinien vorrangig empfohlenen Arzneimittel im off-label use einzusetzen. Pädiatrische Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hatten folglich bisher keine Chance auf eine Verlängerung des Überlebens, eine Vermeidung des Fortschreitens der Erkrankung sowie einer Verbesserung der Lebensqualität durch eine systemische Therapie, welche hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit speziell für diese Patientengruppe geprüft ist und somit die genannten Risiken einer Therapie im off-label use vermeidbar macht.

Deckung des therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren durch Ipilimumab

Bereits 2011 hat die Zulassung von Ipilimumab für Erwachsene als erstes Immunonkologikum die Behandlung des malignen Melanoms nachhaltig verändert und gab Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erstmalig die Chance auf ein Langzeitüberleben [57].

Die klinische Prüfung von Ipilimumab bei jugendlichen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom basierte auf einem vom Pädiatrieausschuss der EMA genehmigten pädiatrischen Prüfplan (EMA-000117-PIP02-07-M07). Für Untersuchungen zur Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik sowie für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab bei pädiatrischen Patienten hat die EMA die einarmige Phase-II-Studie CA184-178 und die

einarmige Phase-I-Studie CA184-070 als Zulassungs- bzw. unterstützende Studie für die Zulassung von Ipilimumab für Jugendliche ab 12 Jahren als angemessen und ethisch vertretbar anerkannt [47]. In der Studie CA184-178 wurde primär die Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab bei ≥ 12- bis < 18-jährigen Jugendlichen mit nicht vorbehandeltem oder vorbehandeltem fortgeschrittenen Melanom untersucht. In der Studie CA184-070 wurde die Pharmakokinetik und Sicherheit für verschiedene Dosierungen Ipilimumab bei ≥ 1- bis ≤ 21-jährigen Jugendlichen mit soliden malignen Tumoren, u.a. mit malignem Melanom, untersucht [28, 58, 59]. Für die Studie CA184-178 genehmigte der Pädiatrieausschuss aufgrund von Rekrutierungsproblemen wegen der geringen Erkrankungshäufigkeit in dieser Patientenpopulation und der Veränderungen hinsichtlich der vorhandenen Therapieoptionen für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms eine Änderung der ursprünglich geplanten Patientenzahl von 30 Patienten auf 12 Patienten [47, 60].

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wurde für Ipilimumab bereits der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit erbracht und von der EMA ab der ersten Therapielinie zugelassen [28]. Basierend auf den Ergebnissen zur Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab aus den pädiatrischen Studien CA184-178 und CA184-070 sowie auf einem Evidenztransfer der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von erwachsenen auf pädiatrische Patienten erteilte die EMA nun auch für Jugendliche ab 12 Jahren die Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms ab der ersten Therapielinie [47]. Damit steht erstmalig ein geprüftes und zugelassenes Arzneimittel mit einem positiven Nutzen-Risiko-Profil und Erkenntnissen zur richtigen Dosierung und Anwendung in dieser Indikation für diese besondere Patientenpopulation zur Verfügung. Auch jugendlichen Patienten wird somit die Chance auf ein Langzeitüberleben durch eine Therapie mit einem zugelassenen Arzneimittel eröffnet.

Für erwachsene Patienten ist eine Monotherapie mit Ipilimumab als Erstlinientherapie aufgrund neuer und effektiver Therapieoptionen wie den PD-1-inhibierenden Antikörpern bzw. der Kombination aus dem PD-1-inhibierenden Antikörper Nivolumab und Ipilimumab sowie den Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren über die letzten Jahre eher in den Hintergrund gerückt und wird vornehmlich in späterer Therapielinie eingesetzt [29, 61]. Jedoch spielt Ipilimumab für jugendliche Patienten als einziges zugelassenes Arzneimittel in diesem Anwendungsgebiet auch aus Sicht der EMA gleichermaßen in der Erstlinien- wie auch in späteren Therapielinien eine bedeutende Rolle [47]. Ärzten steht damit nun unabhängig von der Therapielinie eine Alternative zu Präparaten zur Verfügung, für die keine Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus klinischen Studien vorliegen.

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 tritt bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren mit einem Anteil von 1 bis 3 % an allen in der pädiatrischen Population vorkommenden Krebsarten sehr selten auf. Das maligne Melanom tritt hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren auf; nur in 0,3 % der Fälle sind die Patienten jünger als 15 Jahre [12-14].

Die Seltenheit der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen führt u.a. dazu, dass keine bundesweiten epidemiologischen Daten zum fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom bei Jugendlichen ab 12 Jahren in Deutschland vorliegen. Um die Inzidenz und Prävalenz sowie die Anzahl der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation dennoch möglichst genau zu bestimmen, wurden zum einen eigene Berechnungen basierend auf den wenigen aktuell verfügbaren Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR), des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert-Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) durchgeführt. Zum anderen hat B-MS eine Abschätzung des Behandlungsbedarfs bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom auf der Grundlage von Zahlen des Zentralregisters Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft durch das Zentrum für Dermatoonkologie Tübingen (ZDO) durchführen lassen [62]. Die Ergebnisse dieser Abschätzung sind in Abschnitt 3.2.4 dargestellt.

Eigene Berechnungen

Die zur Darstellung der Inzidenz und Prävalenz herangezogenen Datenquellen differenzieren nicht nach Krankheitsstadien oder Resezierbarkeit des Tumors. Deshalb beziehen sich die Darstellungen in Abschnitt 3.2.3 zunächst auf die Erkrankung des malignen Melanoms in der Gesamtheit. Die Prognose der Erkrankungshäufigkeit bis zum Jahr 2023 wird anschließend ebenfalls auf alle Patienten mit malignem Melanom bezogen.

Zur Berechnung der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 zusätzlich recherchierte Datenquellen diskutiert und herangezogen, da sich die Zulassungserweiterung von Ipilimumab auf jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit malignem Melanom beschränkt, die sich in einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Stadium befinden.

Die aktuellsten Angaben zur Inzidenz und zu Inzidenzraten des malignen Melanoms in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen konnten im Jahresbericht 2016 des DKKR [63] und

über die Datenbanken des RKI sowie der GEKID identifiziert werden. Da die genannten Quellen allgemein anerkannt, repräsentativ und valide sind, wurden diese für die folgenden Berechnungen herangezogen. Angaben zur Prävalenz konnten den Quellen nicht entnommen werden. Daher wurde die Prävalenz basierend auf den Angaben zur Inzidenz anhand eigener Berechnungen geschätzt. Diese Schätzung ist zweifelsohne mit Unsicherheiten und Limitationen behaftet, stellt aber aufgrund des Mangels an Daten eine bestmögliche Annäherung dar.

Im DKKR werden vorwiegend in der pädiatrischen Onkologie behandelte jüngere Kinder registriert und so sind laut Jahresbericht 2016 die 16- und 17-Jährigen unvollständig erfasst (Tabelle 3-F) [63]. Hingegen ist anhand der vorliegenden Daten anzunehmen, dass über das RKI und die GEKID eher die in der Dermatoonkologie behandelten älteren Jugendlichen erfasst werden (Abbildung 3-2, Tabelle 3-H, Tabelle 3-J). Da wie zu Beginn des Abschnitts beschrieben die über 15-Jährigen die hauptsächlich erkrankte Altersgruppe darstellen, werden die Inzidenz, die Inzidenzraten und die Prävalenz im Folgenden jeweils für alle 3 Register dargestellt. Dieses Vorgehen gewährleistet, dass die Inzidenz, die Inzidenzraten und die Prävalenz in der Gesamtschau nicht unterschätzt werden.

Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland

Für die nachfolgende Darstellung der Inzidenzraten und der Inzidenzen wurden die jeweils aktuellst verfügbaren Daten bzw. die aktuellst verfügbaren Datenbankstände herangezogen. Für das DKKR sind dies Daten für die Jahre 2009 – 2015 aus dem Jahresbericht 2016. Bis zum Jahr 2008 wurden nur Fälle der unter 15-Jährigen erfasst; erst ab dem Jahr 2009 wurden auch Fälle der unter 18-Jährigen erfasst [63]. Vom RKI und der GEKID liegen aktuellste Daten für das Jahr 2014 vor (Datenbankstand RKI: 29.11.2017, Datenbankstand GEKID: Juli 2014). Da bei der GEKID die Anzahl der inzidenten Fälle für das Jahr 2014 gegenüber den Daten der Vorjahre allerdings sehr gering ist (Tabelle 3-R) und die Erfassung für das Jahr 2014 somit ggf. noch kein endgültiges Ergebnis widerspiegelt, wird für nachfolgende Darstellungen das Jahr 2013 als Referenzjahr festgelegt. Für die Interpretation der Daten ist somit zu beachten, dass die dargestellten Fallzahlen des DKKR denen aus 7 Jahren entsprechen und die Fallzahlen des RKI und der GEKID denen aus einem Jahr.

Angaben zu Inzidenzraten und zur Inzidenz sind im DKKR für die Altersklassen 0 – 14 Jahre und 15 – 17 Jahre verfügbar. Dem RKI und der GEKID sind Angaben zu den Altersklassen 0 – 4 Jahre, 5 – 9 Jahre, 10 – 14 Jahre und 15 – 19 Jahre zu entnehmen. Für die anteilige Berechnung der Inzidenzraten bzw. der Inzidenzen in der Zielpopulation der 12- bis 17-Jährigen wurde die Annahme getroffen, dass die Inzidenzraten bzw. die Inzidenzen innerhalb der Altersklassen über die Jahre gleichverteilt sind. So wurden für das DKKR 3/15 der Fälle der Altersklasse 0 – 14 Jahre zu den Fällen der Altersklasse 15 – 17 Jahre addiert. Für das RKI und die GEKID wurden jeweils 3/5 der Fälle der Altersklassen 10 – 14 Jahre und 15 – 19 Jahre addiert.

Die Erfassung der Fälle mit malignem Melanom im DKKR erfolgt nach der internationalen Klassifikation der Krebserkrankungen bei Kindern nach ICCC3 zur diagnostischen Gruppe

„XI Andere maligne epitheliale Neoplasien und maligne Melanome“. Diese entspricht den ICD-O-3 Codes 8720 – 8780, 8790 zur Morphologie. Von diesen werden jeweils nur die Tumore mit malignem Verhalten erfasst [4, 63]. Das RKI und die GEKID erfassen nach ICD-10 „C43 Malignes Melanom“. Der äquivalente Schlüssel dazu ist in der ICD-O-3 hinsichtlich der Morphologie und des Verhaltens 872 –-879/3, wobei /3 ein malignes Verhalten bedeutet, und entspricht damit der Erfassung des DKKR nach ICCC3 [64].

Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR)

Tabelle 3-E: Malignes Melanom (ICCC-3 „XI Andere maligne epitheliale Neoplasien und maligne Melanome", (d) Maligne Melanome (ICD-O-3 8720-8780, 8790)) – Altersstandardisierte Inzidenzrate (pro 1 000 000 Kinder und Jugendliche < 18 Jahre) in Deutschland für die Jahre 2009 – 2015, DKKR

Altersgruppen in Jahren	**Inzidenzrate[a]** (pro 1 000 000 Kinder und Jugendliche < 18 Jahre)
0 − 14	1
15 − 17	1
Inzidenzrate 12 – 17, berechnet[b]	**1,2**

a) Altersstandardisierte Inzidenzrate gemäß Segi WHO-Welt-Standard.
b) Eigene Berechnung: 3/15 der Altersgruppe 0 – 14 Jahre plus Altersgruppe 15 – 17 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

Quelle: Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR), Jahresbericht 2016 (Stand: November 2016) [63]

Tabelle 3-F: Malignes Melanom (ICCC-3 „XI Andere maligne epitheliale Neoplasien und maligne Melanome", (d) Maligne Melanome (ICD-O-3 8720-8780, 8790)) – Anzahl der gemeldeten Fälle in Deutschland für die Jahre 2009 – 2015, DKKR

Altersgruppen in Jahren	**männlich**	**weiblich**	**Gesamt**
0 − 14	27	23	50
15 − 17	6	6	12
Fallzahlen 12 – 17, berechnet[a]	**11**	**11**	**22**

a) Eigene Berechnungen: 3/15 der Altersgruppe 0 – 14 Jahre plus Altersgruppe 15 – 17 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

Quelle: Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR), Jahresbericht 2016 (Stand: November 2016) [63]

Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert-Koch-Institut (RKI)

Die altersspezifischen jährlichen Neuerkrankungsraten nach Geschlecht sind grafisch für alle Altersgruppen in der Abbildung 3-1 sowie für 0- bis 19-Jährige in Abbildung 3-2 dargestellt. Die berechnete altersspezifische jährliche Neuerkrankungsrate für 12- bis 17-Jährige ist in Tabelle 3-G dargestellt.

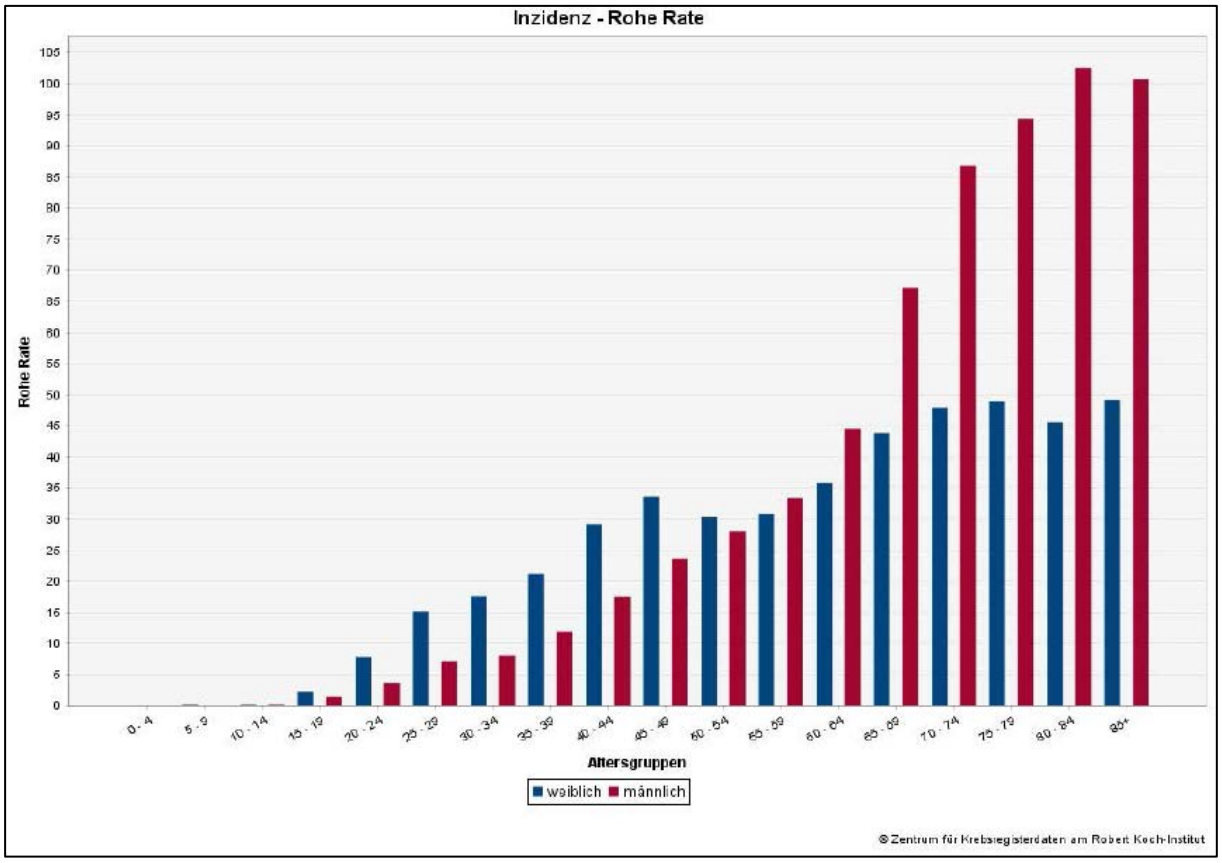

Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43 (AJCC-Stadien I bis IV), alle Altersgruppen, Deutschland 2013.

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [65]

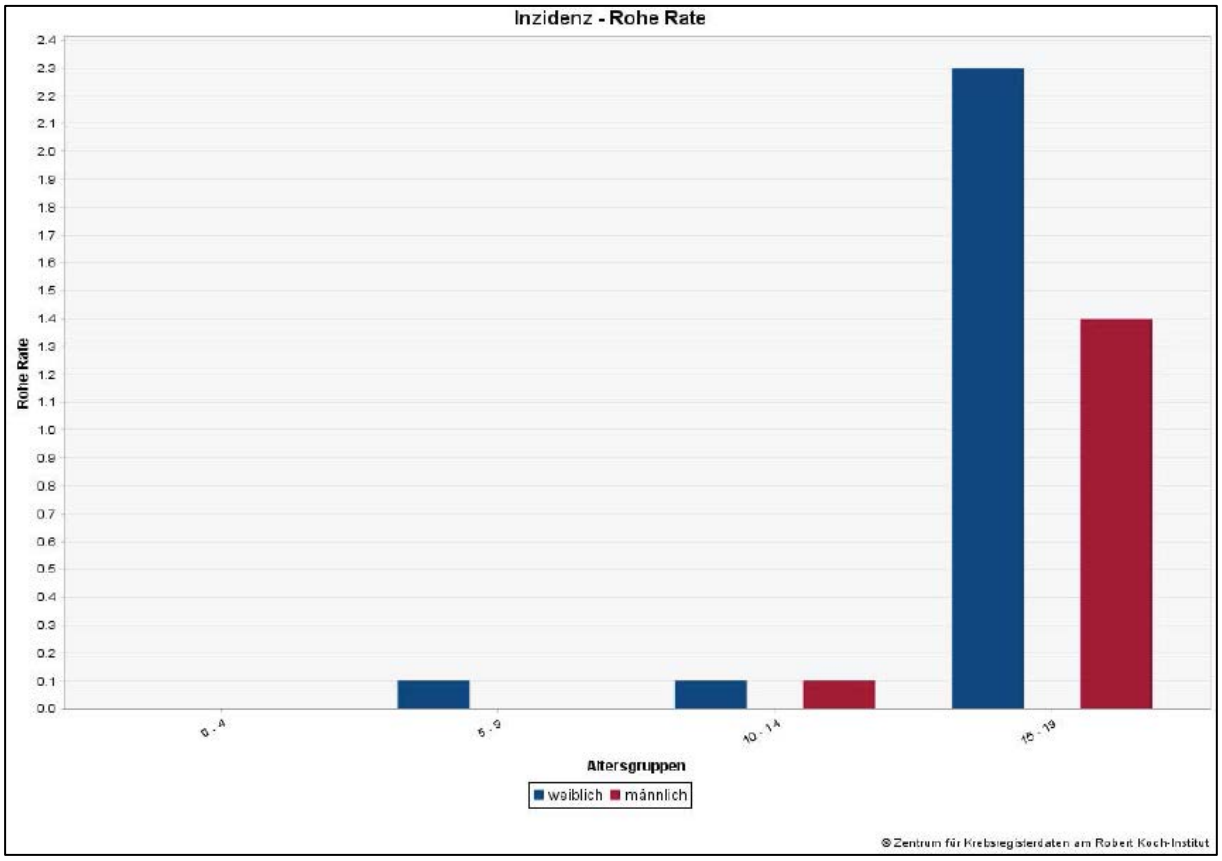

Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43 (AJCC-Stadien I bis IV), 0- bis 19-Jährige, Deutschland 2013.

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [66]

Tabelle 3-G: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) –Inzidenzrate (pro 100 000 Einwohner) in Deutschland für das Jahr 2013, RKI

Altersgruppen in Jahren	**Inzidenzrate** (pro 100 000 Einwohner)
0 − 4	0,0
5 – 9	0,1
10 − 14	0,1
15 − 19	1,9
Inzidenzrate 12 – 17, berechnet[a]	**1,2**

a) Eigene Berechnung: 3/5 der Altersgruppe 10-14 Jahre plus 3/5 der Altersgruppe 15-19 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [67]

Tabelle 3-H: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2013, RKI

Altersgruppen in Jahren	männlich	weiblich	Gesamt
0 − 4	0	0	0
5 − 9	0	2	2
10 − 14	1	1	2
15 − 19	30	46	76
Fallzahl 12 – 17, berechnet[a]	**19**	**28**	**47**

a) Eigene Berechnungen: 3/5 der Altersgruppe 10 – 14 Jahre plus 3/5 der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [68]

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)

Tabelle 3-I: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Geschätzte altersspezifische Inzidenzraten (pro 100 000 Personen) für Deutschland für das Jahr 2013 auf Basis von GEKID-Daten

Altersgruppen in Jahren	Inzidenzrate (pro 100 000 Personen)
0 − 4	0,1
5 – 9	0,5
10 − 14	0,4
15 − 19	3,4
Inzidenzrate 12 – 17, berechnet[a]	**2,3**

a) Eigene Berechnung: 3/5 der Altersgruppe 10 – 14 Jahre plus 3/5 der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

Quelle: GEKID (Stand der Datenbank: Juli 2017) [69]

Tabelle 3-J: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2013 auf Basis von GEKID-Daten

Altersgruppen in Jahren	**männlich**	**weiblich**	**Gesamt**
0 − 4	2	0	2
5 − 9	2	6	8
10 − 14	6	2	8
15 − 19	28	39	67
Fallzahl 12 – 17, berechnet[a]	**20**	**25**	**45**

a) Eigene Berechnungen: 3/5 der Altersgruppe 10 – 14 Jahre plus 3/5 der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

Quelle: GEKID (Stand der Datenbank: Juli 2017) [70]

Zusammenfassung Inzidenz

Tabelle 3-K: Malignes Melanom – Berechnete Inzidenzraten und Inzidenzen für 12- bis 17-Jährige in Deutschland: DKKR, RKI und GEKID

	DKKR 2009 – 2015	**RKI 2013**	**GEKID 2013**
Inzidenzrate, 12 – 17 Jahre (Tabelle 3-E, Tabelle 3-G, Tabelle 3-I)	1,2 pro 1 000 000 Kinder/Jugendliche < 18 Jahre	1,2 pro 100 000 Einwohner	2,3 pro 100 000 Personen
Inzidenz 12 – 17 Jahre (Tabelle 3-F, Tabelle 3-H, Tabelle 3-J)	22	47	45

DKKR = Deutsches Kinderkrebsregister; GEKID = Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; RKI = Robert Koch-Institut

Insgesamt bestätigen die Daten der herangezogenen 3 Register, dass die vorwiegend von der Erkrankung des malignen Melanoms betroffene Altersgruppe die der Jugendlichen ≥ 15 Jahre ist (Tabelle 3-F, Tabelle 3-H, Tabelle 3-J). Weiterhin bestätigen die Daten, dass über das DKKR vornehmlich jüngere Patienten und über das RKI und die GEKID eher ältere Jugendliche registriert werden (Tabelle 3-K). Bezüglich der Verteilung auf die Geschlechter ist aufgrund der wenigen Fälle keine eindeutige und zuverlässige Aussage möglich. Die Verteilung scheint annähernd gleich bei jüngeren Kindern; bei älteren Jugendlichen deutet sich eine geringfügig höhere Tendenz für eine Erkrankung bei weiblichen Jugendlichen an.

Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland

Da wie eingangs erwähnt keine Angaben zur Prävalenz für Kinder und Jugendliche verfügbar sind, wurde die Prävalenz anhand der verfügbaren Angaben zu den Inzidenzen aus dem DKKR, dem RKI und der GEKID sowie verfügbaren Angaben zu Todesfällen aus dem RKI geschätzt.

Analog zu den Darstellungen zur Inzidenz wurde die Prävalenz jeweils anhand der Daten aller 3 Register geschätzt.

Für die anteilige Berechnung der Inzidenzen und der Todesfälle in der Zielpopulation der 12- bis 17-Jährigen wurde analog zur Darstellung der Inzidenz die Annahme getroffen, dass die Inzidenzen und die Todesfälle innerhalb der Altersklassen über die Jahre gleichverteilt sind. So wurden für das DKKR 3/15 der Fälle der Altersklasse 0 – 14 Jahre zu den Fällen der Altersklasse 15 – 17 Jahre addiert. Für das RKI und die GEKID wurden jeweils 3/5 der Fälle der Altersklassen 10 – 14 Jahre und 15 – 19 Jahre addiert. Weiterhin wurde für das DKKR die Annahme getroffen, dass die Fälle über die Jahre 2009 – 2015 gleichverteilt sind. Zweifelsohne bedingen diese Annahmen Unsicherheiten in der Berechnung. Diese sind aber aufgrund des Mangels an Daten unumgänglich und ermöglichen immerhin eine Schätzung der Prävalenz.

Die Berechnungen basieren auf den aktuellst verfügbaren Daten bzw. den aktuellst verfügbaren Datenbankständen zur Inzidenz und zu den Todesfällen. Zur Inzidenz sind Daten aus dem RKI und der GEKID bis zum Jahr 2014 verfügbar, zu den Todesfällen aus dem RKI bis zum Jahr 2015 (Datenbankstand RKI: 29.11.2017, Datenbankstand GEKID: Juli 2014). Da bei der GEKID die Anzahl der inzidenten Fälle für das Jahr 2014 gegenüber den Daten der Vorjahre allerdings sehr gering ist (Tabelle 3-R) und die Erfassung für das Jahr 2014 somit ggf. noch kein endgültiges Ergebnis widerspiegelt, wird für nachfolgende Berechnungen das Jahr 2013 als Referenzjahr festgelegt.

Die Berechnung der geschätzten Prävalenz in der Zielpopulation erfolgte in 3 Schritten:

1. Zunächst wurden die Inzidenzen für 12- bis 17-Jährige für den Zeitraum von 3 Jahren ermittelt. Dies berücksichtigt das Älterwerden der Patienten: 18-Jährige fallen aus der Zielpopulation der 12- bis 17-Jährigen heraus und jüngere Patienten rücken nach. Die Spanne von 3 Jahren wird als Mittelweg gewählt, da die Zielpopulation der 12- bis 17-Jährigen 6 Jahre umfasst. Hierfür wurden für das DKKR anhand der Fallzahl aus 7 Jahren (2009 – 2015) die Fallzahl für 3 Jahre berechnet (Tabelle 3-M). Für das RKI und die GEKID wurden die Inzidenzen des Referenzjahres 2013 und den 2 vorangegangenen Jahren 2011 und 2012 herangezogen (Tabelle 3-N, Tabelle 3-O).

2. Danach wurde die geschätzte Prävalenz in der Zielpopulation der 12- bis 17-Jährigen für das Referenzjahr 2013 berechnet, indem die über das RKI ermittelten 4 Todesfälle innerhalb des Zeitraums von 3 Jahren (Jahre 2011 – 2013, Tabelle 3-L) von den in Schritt 1 berechneten Fallzahlen abgezogen wurden (Tabelle 3-M, Tabelle 3-N, Tabelle 3-O). Diese Anzahl gibt die Anzahl der am malignen Melanom erkrankten 12- bis 17-Jährigen innerhalb der Gesamtbevölkerung der 12- bis 17-Jährigen wider. Für das Referenzjahr 2013 beträgt die Gesamtbevölkerung der 12- bis 17-Jährigen in Deutschland – ermittelt auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes – 4 736 257 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren. [71].

3. Abschließend wurden für die Berechnung der Gesamtprävalenz die über das DKKR und die GEKID ermittelten prävalenten Patienten addiert (Tabelle 3-P). Dies trägt der

Erfassung vornehmlich der jüngeren Altersgruppen über das DKKR und der älteren und hauptsächlich betroffenen Altersgruppen über das RKI bzw. die GEKID Rechnung. Da die über die GEKID ermittelte Anzahl der geschätzten prävalenten Patienten höher ist als die über das RKI ermittelte Anzahl, wurde für die Addition die über die GEKID ermittelte Anzahl herangezogen und die Gesamtzahl der Schätzung stellt somit eine Obergrenze dar. Es ist nicht sicher auszuschließen, dass über das RKI registrierte Fälle auch über die GEKID registriert werden und andersherum. Daher wurde von einer Addition der Anzahlen der prävalenten Patienten aller 3 Register abgesehen, um eine eventuelle Überschätzung zu vermeiden.

Tabelle 3-L: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Mortalität in Deutschland für die Jahre 2011 – 2013, RKI

Altersgruppen in Jahren	**2011**	**2012**	**2013**
10 − 14	0	2	0
15 − 19	3	0	1
Todesfälle 12 – 17, berechnet[a]	2	1	1
Todesfälle, 12 – 17, 2011 bis 2013	**4**		

a) Eigene Berechnungen: 3/5 der Altersgruppe 10 – 14 Jahre plus 3/5 der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [72]

Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR)

Tabelle 3-M: Malignes Melanom – Geschätzte Prävalenz in der Zielpopulation für Deutschland für das Jahr 2013, DKKR

Inzidenzen (Altersgruppen in Jahren)	**Fallzahl in 7 Jahren (2009 bis 2015)**
0 − 14	50
15 − 17	12
	Fallzahl in 3 Jahren, berechnet[a]
0 − 14	21
15 − 17	5
Fallzahl 12 – 17, berechnet[b]	9
Geschätzte Prävalenz in der Zielpopulation (4 736 257 Jugendliche, 12 bis 17)[c]	**6**
Geschätzte Prävalenz pro 1 000 000 Jugendliche, 12 bis 17	1

a) Eigene Berechnungen.

Inzidenzen (Altersgruppen in Jahren)	**Fallzahl in 7 Jahren (2009 bis 2015)**

b) Eigene Berechnung: 3/15 der Altersgruppe 0 – 14 Jahre plus Altersgruppe 15 – 17 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

c) Eigene Berechnung: Fallzahl (12- bis 17-Jährige, 2011 bis 2013) minus Todesfälle (12- bis 17-Jährige, 2011 bis 2013 (Tabelle 3-L)).

Quelle: Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR), Jahresbericht 2016 (Stand: November 2016) [63]

Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert-Koch-Institut (RKI)

Tabelle 3-N: Malignes Melanom – Geschätzte Prävalenz in der Zielpopulation für Deutschland für das Jahr 2013, RKI

Inzidenzen (Altersgruppen in Jahren)	**2011**	**2012**	**2013**
10 − 14	1	5	2
15 − 19	64	50	76
Fallzahl 12 – 17, berechnet[a]	39	33	47
Fallzahl, 12 – 17, 2011 bis 2013	119		
Geschätzte Prävalenz in der Zielpopulation (4 736 257 Jugendliche, 12 bis 17)[b]	**115**		
Geschätzte Prävalenz pro 1 000 000 Jugendliche, 12 bis 17	24		

a) Eigene Berechnungen: 3/5 der Altersgruppe 10 – 14 Jahre plus 3/5 der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

b) Eigene Berechnung: Fallzahl (12- bis 17-Jährige, 2011 bis 2013) minus Todesfälle (12- bis 17-Jährige, 2011 bis 2013 (Tabelle 3-L)).

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [73]

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)

Tabelle 3-O: Malignes Melanom – Geschätzte Prävalenz in der Zielpopulation für Deutschland für das Jahr 2013, GEKID

Inzidenzen (Altersgruppen in Jahren)	**2011**	**2012**	**2013**
10 − 14	15	18	8
15 − 19	55	52	67
Fallzahl 12 – 17, berechnet[a]	42	42	45
Fallzahl, 12 – 17, 2011 bis 2013	129		
Geschätzte Prävalenz in der Zielpopulation (4 736 257 Jugendliche, 12 bis 17)[b]	**125**		
Geschätzte Prävalenz pro 1 000 000 Jugendliche, 12 bis 17	26		

a) Eigene Berechnungen: 3/5 der Altersgruppe 10 – 14 Jahre plus 3/5 der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

b) Eigene Berechnung: Fallzahl (12- bis 17-Jährige, 2011 bis 2013) minus Todesfälle (12- bis 17-Jährige, 2011 bis 2013 (Tabelle 3-L)).

Quelle: GEKID (Stand der Datenbank: Juli 2017) [70]

Zusammenfassung Prävalenz

Tabelle 3-P: Malignes Melanom – Geschätzte Prävalenzen in der Zielpopulation: DKKR, RKI und GEKID

Register	**Geschätzte Prävalenz in der Zielpopulation (4 736 257 Jugendliche 12 – 17 Jahre)**	**Geschätzte Prävalenz pro 1 000 000 Jugendliche 12 – 17 Jahre**
DKKR (Tabelle 3-M)	6	1
RKI (Tabelle 3-N)	115	24
GEKID (Tabelle 3-O)	125	26
Gesamt (DKKR+GEKID)	**131**	**27**

DKKR = Deutsches Kinderkrebsregister; GEKID = Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; RKI = Robert Koch-Institut

Für das Referenzjahr 2013 ergeben sich nach Addition der über das DKKR und die GEKID ermittelten prävalenten Patienten insgesamt 131 Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren, die am malignen Melanom erkrankt sind.

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

Inzidenz

In Tabelle 3-Q und Tabelle 3-R sind die verfügbaren Inzidenzen aus dem RKI für die Jahre 1999 – 2014 und der GEKID für die Jahre 2003 bis 2014 angegeben. Die Inzidenzen sind bis auf Abweichungen in einzelnen Jahren, die keinen eindeutigen Trend erkennen lassen, über die Jahre insgesamt konstant. Daher ist in Deutschland keine Änderung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren zu erwarten.

Tabelle 3-Q: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 1999 – 2014, RKI

Jahr	10 − 14 Jahre	15 − 19 Jahre	**12 − 17 Jahre, berechnet[a]**
1999	1	76	**46**
2000	1	91	**55**
2001	0	66	**40**
2002	1	63	**38**
2003	2	74	**46**
2004	0	77	**46**
2005	0	111	**67**
2006	2	54	**34**
2007	2	64	**40**
2008	3	114	**70**
2009	5	96	**61**
2010	5	120	**75**
2011	1	64	**39**
2012	5	50	**33**
2013	2	76	**47**
2014	5	50	**33**

a) Eigene Berechnungen: 3/5 der Altersgruppe 10 – 14 Jahre plus 3/5 der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [73]

Tabelle 3-R: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für die Jahre 2003 – 2014 auf Basis von GEKID-Daten

Jahr	10 − 14 Jahre	15 − 19 Jahre	**12 − 17 Jahre, berechnet[a]**
2003	17	73	**54**
2004	22	70	**55**
2005	16	119	**81**
2006	9	38	**28**
2007	15	63	**47**
2008	24	128	**91**
2009	26	81	**64**
2010	24	104	**77**
2011	15	55	**42**
2012	18	52	**42**
2013	8	67	**45**
2014	4	24	**17**

a) Eigene Berechnungen: 3/5 der Altersgruppe 10 – 14 Jahre plus 3/5 der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

Quelle: GEKID (Stand der Datenbank: Juli 2017) [70]

Prävalenz

Wie beschrieben wird die Inzidenz in Deutschland in den nächsten 5 Jahren als konstant angenommen. Da die in Tabelle 3-S dargestellten Todesfälle in Deutschland aus dem RKI für die Jahre 1999 – 2015 ebenfalls insgesamt konstant sind, ist keine Änderung der Prävalenz in Deutschland in den nächsten 5 Jahren zu erwarten.

Tabelle 3-S: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Mortalität in Deutschland für die Jahre 1999 – 2015, RKI

Jahr	10-14 Jahre	15-19 Jahre	**Todesfälle 12-17 Jahre, berechnet[a]**
1999	1	0	**1**
2000	0	5	**3**
2001	0	1	**1**
2002	0	2	**1**
2003	0	0	**0**
2004	1	2	**2**
2005	0	3	**2**
2006	0	2	**1**
2007	1	2	**2**
2008	0	2	**1**
2009	0	2	**1**
2010	0	3	**2**
2011	0	3	**2**
2012	2	0	**1**
2013	0	1	**1**
2014	0	1	**1**
2015	0	1	**1**

a) Eigene Berechnungen: 3/5 der Altersgruppe 10 – 14 Jahre plus 3/5 der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [73]

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)**
Ipilimumab	1 – 2	1 – 2
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.

Im Folgenden werden zunächst die eigenen Berechnungen der Anzahl der Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom und anschließend die entsprechende Abschätzung des Zentrums für Dermatoonkologie Tübingen (ZDO) auf der Grundlage von Zahlen des Zentralregisters Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft dargestellt [62]. Basierend auf den Ergebnissen beider Abschätzungen wurde abschließend die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ermittelt.

Eigene Berechnungen

Da keine aktuellen bundesweiten Angaben zur Inzidenz bzw. zur Prävalenz jugendlicher Patienten im Alter von 12 – 17 Jahren 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 jugendlichen Patienten 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. Der Berechnung wurde die in Abschnitt 3.2.3 geschätzte Anzahl von 131 prävalenten Patienten zugrundegelegt. Von diesen Patienten wurde der Anteil der Patienten in den Stadien III sowie IV erhoben und im Anschluss wurde der Anteil der nicht resezierbaren Patienten in den Stadien III sowie IV geschätzt. Diese Herangehensweise ist mit Limitationen behaftet, weshalb die zu den einzelnen Punkten herangezogenen Quellen erläutert und Unsicherheiten diskutiert werden.

Anzahl der jugendlichen Patienten in Krankheitsstadien III und IV

Die Suche nach relevanten Daten zur Verteilung der Fälle nach Stadium ergab eine Auswertung prospektiv erhobener Registerdaten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [12]. Im Zeitraum von 1983 bis 2011 haben 58 teilnehmende Kliniken Daten zu 443 pädiatrischen Melanom-Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren dokumentiert. Das Zentralregister Malignes Melanom enthält Daten von 35 – 50 % aller Melanom-Patienten in Deutschland und ist somit als repräsentativ anzusehen. Die Auswertung umfasst zwar alle Patienten ≤ 18 Jahre, und nicht nur Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren, aber der Großteil von 90,7 % der Patienten entfällt auf die Altersgruppe 10 – 18 Jahre. Daher werden die Daten als für die vorliegende Fragestellung verwertbar angesehen. Tabelle 3-T zeigt die Anzahl der Patienten nach Stadium I bis IV bei Erstdiagnose, wobei Fälle mit unbekanntem Stadium (n = 40) ausgeschlossen wurden.

Tabelle 3-T: AJCC-Stadienverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei Kindern und Jugendlichen < 19 Jahre mit malignem Melanom, Deutsches Zentralregister malignes Melanom, Daten für die Jahre 1983 – 2011

Krankheitsstadium	**Anzahl Fälle (n)[a]**	**Anteil des jeweiligen Stadiums[b]**
Stadium I	310	76,9 %
Stadium II	63	15,6 %
Stadium III	27	6,7 %
Stadium IV	3	0,7 %
Stadium I – IV	403	100,0 %

a) Fälle mit unbekanntem Stadium (n = 40) sind ausgeschlossen.
b) Eventuelle Abweichungen in der Summenbildung sind durch Rundung bedingt.

Quelle: Eigene Berechnungen nach Deutschem Zentralregister malignes Melanom [12].

Zusammenfassend zeigt Tabelle 3-T, dass sich 6,7 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits in Stadium III und 0,7 % der Patienten in Stadium IV befinden. Überträgt man diese Aufteilung auf die Gesamtanzahl der geschätzten prävalenten jugendlichen Patienten mit malignem Melanom, die für das Jahr 2013 in Deutschland mit 131 Fällen berechnet wurde (Tabelle 3-P), besteht demnach zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 6,7 % von 131 = 9 Jugendlichen bereits eine Erkrankung in Stadium III und bei 0,7 % von 131 = 1 Jugendlichen eine Erkrankung in Stadium IV.

Nicht resezierbare jugendliche Patienten in Krankheitsstadien III und IV

Zur Resezierbarkeit und zu den Anteilen der Patienten an den Substadien IIIA, B und C bei Jugendlichen konnten keine Quellen identifiziert werden. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, entsprechen die Empfehlungen zur Resektion für Jugendliche denen für Erwachsene. Aus Mangel an Daten werden daher verfügbare Angaben für Erwachsene zur Resezierbarkeit und

zu den Anteilen der Patienten an den Substadien für Jugendliche übernommen. Dieses Vorgehen bringt zweifelsohne Unsicherheiten mit sich, stellt aber aufgrund des Mangels an Informationen die bestmögliche Option dar.

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-U) 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 R0-Resektion von Tumorgewebe bzw. Metastasen im Sinne eines kurativen Therapieansatzes, wenn überhaupt nur bei einer Minderheit von Patienten möglich. Die Daten nach SEER17 [45] weisen für das Stadium IV keine Angaben zur Resezierbarkeit aus (Tabelle 3-U). 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-U) werden diese Patienten komplett der Gruppe nicht resezierbarer Patienten zugerechnet (Tabelle 3-V). 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.

Für Angaben zu den jeweiligen Substadien A, B oder C wurden verfügbare Daten des Tumorregisters München für erwachsene Patienten herangezogen, welche die Ermittlung des prozentualen Anteils des jeweiligen Substadiums (A, B oder C) am Hauptstadium (I, II oder III) erlauben (Tabelle 3-U). Nationale Daten konnten nicht identifiziert werden.

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

AJCC-Krankheits-stadium	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 [45].

b) Tumorregister München 2013 (Stand der Datenbank: 30.04.2013) [74]: Gemeldete Fälle mit Angabe Substadium.

c) Eigene Berechnungen auf Basis von Tumorregister München 2013 [74].

AJCC = American Joint Committee on Cancer; SEER = Surveillance Epidemiology and End Results

Die Definition der einzelnen AJCC-Stadien basiert nicht auf der neuesten Version von 2018 (siehe Abschnitt 3.2.1). Es wird von keinem relevanten Einfluss auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ausgegangen.

Die Verwendung der Daten des Tumorregisters München unterliegt diversen Limitationen. So handelt es sich um Daten von Erwachsenen und nicht von Jugendlichen. Zudem beziehen sich die Daten auf das epidemiologische Einzugsgebiet im Raum München, wobei die Repräsentativität für das Bundesgebiet offenbleibt. 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 [74]. Aufgrund dieser Umstände beruht die im Folgenden dargestellte Abschätzung ausschließlich auf den inklusive Substadien gemeldeten Fällen im Tumorregister München. Die vorgenommene Abschätzung ist daher mit Unsicherheiten behaftet, die nicht im Detail quantifiziert werden können.

Tabelle 3-V fasst die Herleitung der Anzahl von nicht resezierbaren Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren mit Melanom in Stadien III und IV zusammen. Hierzu wurden die Anteile der

jeweiligen Stadien III sowie IV (Tabelle 3-T), der entsprechenden Substadien (Tabelle 3-U) und der Nicht-Resezierbarkeit nach Substadium (Tabelle 3-U) nacheinander auf die Gesamtanzahl der geschätzten prävalenten jugendlichen Patienten mit malignem Melanom (Stadien I – IV) (Tabelle 3-P) bezogen.

Tabelle 3-V: Herleitung der Anzahl von nicht resezierbaren Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren mit Melanom in Stadien III und IV

AJCC-Krankheits-stadium	**Anteil des Stadiums an Stadien I bis IV[a]**	**Anzahl Patienten nach Stadium[b]**	**Anteil des jeweiligen Sub-stadiums[c]**	**Anzahl Patienten nach Sub-stadium[b]**	**Anteil nicht resezier-barer Patienten[c]**	**Anzahl nicht resezier-barer Patienten[b]**
*I – IV gesamt (*Tabelle 3-P*)*		*131*				
III	6,7 %	9				
IIIA			31,1 %	3	1,8 %	0
IIIB			44,5 %	4	1,0 %	0
IIIC			24,4 %	2	5,4 %	0
IV	0,7 %	1			100,0 %	1
III und IV zusammen						**1**

AJCC = American Joint Committee on Cancer

a) Werte aus Tabelle 3-T.

b) Eigene Berechnungen.

c) Werte aus Tabelle 3-U.

Die Definition der einzelnen AJCC-Stadien basiert nicht auf der neuesten Version von 2018 (siehe Abschnitt 3.2.1). Es wird von keinem relevanten Einfluss auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ausgegangen, da davon auszugehen ist, dass die Gesamtanzahl der Patienten im Stadium III im Vergleich zur AJCC Staging Version 7 gleich bleibt. Innerhalb des Stadiums III kann es zu Verschiebungen in den Substadien IIIA-IIID kommen.

Die Gruppe der 12- bis 17-Jährigen mit fortgeschrittenen Melanomen umfasst demnach einen Patienten auf Basis des Referenzjahres 2013 (Tabelle 3-V).

Abschätzung des Zentrums für Dermatoonkologie Tübingen auf der Grundlage von Zahlen des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation hat B-MS ergänzend zu den eigenen Berechnungen eine Abschätzung des Behandlungsbedarfs jugendlicher Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom durch das Zentrum für

Dermatoonkologie Tübingen (ZDO) auf der Grundlage von Zahlen des Zentralregisters Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft durchführen lassen [62].

Das ZRMM ist ein klinisches und kein bevölkerungsbezogenes Register. Es werden auch Nachbeobachtungs-Untersuchungen und damit der weitere Krankheitsverlauf dokumentiert. Daher sind die Daten weitaus detaillierter als in epidemiologischen Registern. Das ZRMM wurde 1983 in Kooperation mit dem Bundesgesundheitsamt und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft etabliert. Dem Register werden Melanom-Fälle aus mehr als 60 Kliniken und Praxen gemeldet. Der Erfassungsgrad pro Jahr beträgt ein Drittel aller Melanom-Fälle in Deutschland. Im ZRMM sind 128.000 Melanom-Patienten erfasst und es ist damit die weltweit größte Datenbank zum malignen Melanom. Es wurden insgesamt mehr als 500 Fälle maligner Melanome bei Kindern und Jugendlichen bis zum 17. Lebensjahr erfasst. Auf Basis der über die Registrierungen ermittelten Daten können Hochrechnungen für Gesamt-Deutschland vorgenommen werden [62].

Als Grundlage für die vorliegende Abschätzung wurden Daten aus dem ZRMM der Diagnosejahre 1980 – 2015, also einem Zeitraum von 36 Jahren, berücksichtigt. Seit dem Jahr 1980 wurden regelmäßig jährlich pädiatrische Patienten mit Melanom registriert, weswegen 1980 als Ausgangsjahr gewählt wurde. Es wurden nur invasive Melanome berücksichtigt, wobei Melanome mit Invasionslevel I ausgeschlossen wurden. Insgesamt wurden 119.173 Melanom-Patienten registriert. Seit etwa 1990 ist eine weitgehend konstante jährliche Registrierung von 5.000 bis 6.000 Patienten zu beobachten. Eine weitgehend konstante Zunahme der kumulativen Patientenzahlen zeigt sich auch für pädiatrische Melanome. Im genannten Zeitraum wurden insgesamt 549 pädiatrische Melanome registriert. Somit kommen auf 1000 Melanom-Patienten etwa 5 Kinder/Jugendliche [62].

Für die Auswertung der Melanom-bedingten Todesfälle wurden nur Patienten berücksichtigt, für die Daten einer mindestens 3-monatigen Nachbeobachtung vorlagen. Dies war bei 259 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren der Fall. Von diesen entwickelten 29 Patienten (11,2 %) eine Metastasierung. Davon hatten 14 Patienten (48 %) eine loco-regionäre Metastasierung, die operativ entfernt wurde, und nicht zum Tod führte. 15 von den 29 Patienten (52 %) hatten eine Fernmetastasierung mit Tod am Melanom. D.h. insgesamt verstarben 15 von 259 Patienten (5,8 %) am Melanom [62].

Die Auswertung zur Frage, wieviele pädiatrische Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Fernmetastasierung und Bedarf für systemische Therapie in Deutschland jährlich zu erwarten sind, ergab folgendes Ergebnis [62]:

„Vergleichende Auswertungen zu den Daten des Robert-Koch-Instituts in Berlin, das die Bevölkerungsbezogene Epidemiologie für Krebs auswertet, zeigten, dass das Zentralregister Malignes Melanom etwa ein Drittel der Melanom-Patienten in Deutschland erfasst. Hier können folgende Berechnungen angestellt werden: Die aus den Patientenzahlen ermittelten Fälle von Metastasierung und Tod am Melanom, die ausschließlich auf den Patienten mit Nachbeobachtung beruhen, werden um den Prozentsatz der Patienten ohne Nachbeobachtung

hochgerechnet. Die daraus entstehende Zahl wird um dem Faktor 3 hochgerechnet, um die im Zeitraum tatsächlich zu erwartenden Fälle abzuschätzen.

Für den gesamten Zeitraum von 1980 – 2015 wurden so 144 Fälle mit Metastasierung geschätzt, das sind jährlich 4 Fälle für die gesamte Bundesrepublik Deutschland. Die Hälfte dieser Kinder konnte durch operative Behandlungen geheilt werden. Die korrespondierende Zahl für die am Melanom verstorbenen Kinder beträgt 75 Fälle, das sind etwa 2 Fälle/Jahr, die einer systemischen Behandlung bedürfen.“ [62]

Die Patienten, die einer systemischen Therapie bedürfen, entsprechen der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation (d.h. nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom). Somit bestätigt die Abschätzung des ZDO anhand der Daten aus dem ZRMM das Ergebnis der eigenen Berechnungen, mit denen ein 12- bis 17-jähriger Patient mit fortgeschrittenem Melanom ermittelt wurde, und insgesamt wird von 1 bis 2 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit fortgeschrittenen Melanomen ausgegangen.

GKV-Population

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden die Auswertungen der auf Daten des Risikostrukturausgleichs basierenden GKV-Altersausgabenprofile des Bundesversicherungsamtes herangezogen ((Stand: 24.07.2017) [75]). Anhand dieser Daten wurde für das Referenzjahr 2013 die Gesamtanzahl der Versicherungstage der 12- bis 17-Jährigen ermittelt und dann durch 365 Tage dividiert. Hieraus errechnet sich eine Anzahl von 4 163 979 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bezogen auf die Einwohnerzahl in Deutschland im Referenzjahr 2013 von 4 736 257 12- bis 17-Jährigen, ermittelt auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes [71], ergibt sich ein Anteil von 87,9 % der GKV-Population an der Bevölkerung. Unter Anwendung dieses GKV-Anteils auf die Abschätzungen der Anzahl der 12- bis 17-Jährigen mit fortgeschrittenen Melanomen gemäß der eigenen Berechnungen sowie der des ZDO auf der Grundlage von Zahlen des ZRMM [62] resultieren 1 bis 2 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

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**
Ipilimumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Nicht quantifizierbar	1 – 2
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 relevanter Informationen zum malignen Melanom, die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich dargestellt sind, wurde die Anzahl jugendlicher Patienten im Alter von 12 – 17 Jahren in der GKV für die relevante Patientengruppe ermittelt (Tabelle 3-1). Es resultieren 1 bis 2 GKV-Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt (Abschnitt 4.4.3 in Modul 4 C).

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, zur Charakterisierung der Zielpopulation und zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms 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. Weiterhin wurden spezifische Kinderkrebsregister und entsprechende Homepages, wie z.B. die des Deutschen Kinderkrebsregisters, durchsucht. Für Informationen zum therapeutischen Bedarf von Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen, zum Evidenztransfer und zu gesetzlichen Bestimmungen im pädiatrischen Bereich wurden die EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und der Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA herangezogen. 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 Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zum malignen Melanom recherchiert. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ (Version 2.0; Juli 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 ebenso genutzt wie die aktuelle Leitlinie „Melanom“ der DGHO. Ferner wurde für die Stadieneinteilung des malignen Melanoms (TNM-Klassifikation) die aktuell gültige Version der international akzeptierten Klassifikation des AJCC verwendet. Weiterhin wurden für Informationen zu Ipilimumab und dem Zulassungsverfahren zur Indikationserweiterung für Jugendliche ab 12 Jahren die Fachinformation, der CHMP Type II variation assessment report vom 14.12.2017, das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) sowie die finalen Studienberichte der Studien CA184-070 und CA184-178 als Quelle herangezogen.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Für die eigenen Berechnungen wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland 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). Weiterhin wurde im Jahresbericht 2016 des Deutschen Kinderkrebsregisters, auf der Homepage des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und unter www.kinderkrebsinfo.de (Register für

Seltene Tumoren (STEP), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)) recherchiert.

Allgemeine Informationen zur Häufigkeit der Erkrankung in der pädiatrischen Patientenpopulation wurden verschiedenen Publikationen entnommen. Die berücksichtigten Publikationen wurden mittels einer nicht-systematischen Literaturrecherche in PubMed identifiziert.

Die Gesamtanzahl der Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren in Deutschland im Referenzjahr 2013 wurde auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes ermittelt.

Für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms der nächsten 5 Jahre (2019 – 2023) wurden Daten zur Inzidenz und zu Todesfällen des RKI aus den Jahren 1995 – 2013 und Daten zur Inzidenz der GEKID aus den Jahren 2003 – 2014 herangezogen.

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4

Für die eigenen Berechnungen 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, des Deutschen Kinderkrebsregisters, des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, unter www.kinderkrebsinfo.de (Registers für Seltene Tumoren (STEP), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)), des RKI und der GEKID durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Internet-basierte Handsuche mit der Suchmaschine Google Scholar für wissenschaftliche Fachtexte durchgeführt.

Da keine aktuellen bundesweiten Angaben zur Inzidenz bzw. zur Prävalenz jugendlicher Patienten im Alter von 12 – 17 Jahren mit malignem Melanom nach fortgeschrittenem Krankheitsstadium bzw. Resezierbarkeit identifiziert werden konnten, wurden Datenquellen und Informationen zu den einzelnen Fragestellungen beschafft und herangezogen.

Weiteren Berechnungen zur Anzahl der Patienten sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde die in Abschnitt 3.2.3 berechnete Anzahl der geschätzten prävalenten jugendlichen Patienten mit malignem Melanom (Stadien I – IV) zugrundegelegt.

Aktuelle Daten zur Stadienverteilung maligner Melanome bei jugendlichen Patienten konnte einer Auswertung prospektiv erhobener Registerdaten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft aus dem Jahr 2015 entnommen werden. In dieser Quelle wurden allerdings keine Angaben zur Verteilung nach Substadien gemacht und es konnten auch keine weiteren Quellen zu dieser Fragestellung identifiziert werden. Daher wurden Daten des Tumorregisters München für Erwachsene herangezogen, die eine Ermittlung des prozentualen Anteils des jeweiligen Substadiums am Hauptstadium erlauben.

Hinsichtlich der Frage nach der Resezierbarkeit des malignen Melanoms in den verschiedenen Krankheitsstadien konnten keine Daten bzw. Informationen für jugendliche Patienten

identifiziert werden. Daher wurden Daten für Erwachsene 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 wurden bereits in anderen Dossiers zum fortgeschrittenen malignen Melanom bei Erwachsenen verwendet [45, 76-79].

Weiterhin hat B-MS zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation eine Abschätzung des Behandlungsbedarfs jugendlicher Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom durch das Zentrum für Dermatoonkologie Tübingen (ZDO) auf der Grundlage von Zahlen des Zentralregisters Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft durchführen lassen. Die Ergebnisse der Abschätzung sind in einem Gutachten zusammengefasst, welches als Quelle herangezogen wurde.

Zur Bestimmung des Anteils von GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des Bundesversicherungsamtes und des Statistischen Bundesamtes (Destatis) herangezogen. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde mittels der Auswertungen der auf Daten des Risikostrukturausgleichs basierenden GKV-Altersausgabenprofile des Bundesversicherungsamtes berechnet. Die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland im Referenzjahr 2013 wurden auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes ermittelt.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden Tabelle 3-1 sowie insbesondere dem Abschnitt 4.4.3 in Modul 4 C des vorliegenden Dossiers entnommen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

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. Europäische Union. VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. 2006. Adresse: https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf. Aufgerufen am: 29.01.2018.

2. European Medicines Agency. Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. Draft. 1 April 2016. Procedure No. EMA/199678/2016. . 2016. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/04/WC500204187.pdf. Aufgerufen am: 29.01.2018.

3. DIMDI. ICD-10-GM Version 2017. Kapitel II Neubildungen (C00-D48). 2017. Adresse: https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-c43-c44.htm#C43. Aufgerufen am: 30.01.2018.

4. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer. 2005;103(7):1457-67.

5. Sebastian G, Herrmann A. Klinik des primären Melanoms. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 106-26.

6. Anastassiou G, Bornfeld N. Therapie des Aderhautmelanoms. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 223-32.

7. Figl A, Hauschild A, Schadendorf D. Behandlung von Melanomen der Schleimhäute und Meningen. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 216-21.

8. 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.

9. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. Genes & Development. 2006;20(16):2149-82.

10. 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.

11. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. 2015. Adresse:

http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

12. Brecht IB, Garbe C, Gefeller O, Pfahlberg A, Bauer J, Eigentler TK, et al. 443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the German Central Malignant Melanoma Registry between 1983 and 2011. European Journal of Cancer 2015;51(7):861-8.

13. Schmid-Wendtner MH, Berking C, Baumert J, Schmidt M, Sander CA, Plewig G, et al. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: an analysis of 36 patients. Journal of the American Academy of Dermatology. 2002;46(6):874-9.

14. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(21):4735-41.

15. Europäische Union. Amtsblatt der Europäischen Union, C 338, 27. September 2014. 2014. Adresse: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=OJ%3AC%3A2014%3A338%3ATOC. Aufgerufen am: 30.01.2018.

16. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF HARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PEDIATRIC POPULATION E11. Dated 20 July 2000. 2000. Adresse: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf. Aufgerufen am: 19.01.2018.

17. Bauer J. Risikofaktoren des Melanoms. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 65-81.

18. Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. European journal of cancer. 2003;39(18):2651-61.

19. Youl P, Aitken J, Hayward N, Hogg D, Liu L, Lassam N, et al. Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia. International journal of cancer. 2002;98(1):92-8.

20. LaChance A, Shahriari M, Kerr PE, Grant-Kels JM. Melanoma: Kids are not just little people. Clinics in dermatology. 2016;34(6):742-8.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology. 2001;14(5):280-90.

25. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(6):472-92.

26. Conti EM, Cercato MC, Gatta G, Ramazzotti V, Roscioni S, Group EW. Childhood melanoma in Europe since 1978: a population-based survival study. European journal of cancer. 2001;37(6):780-4.

27. Klug SJ, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C. Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland; Präsentation 31. Deutscher Krebskongress 20. Februar 2014. 2014.

28. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2018. 2018. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 29.01.2018.

29. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand: Juli 2016. 2016. Adresse:

http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html. Aufgerufen am: 29.05.2017.

30. 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. Adresse: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html. Aufgerufen am: 29.01.2018.

31. 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. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2040/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_TrG.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Vom 06. März 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2713/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_TrG.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab. Vom 02. August 2012. 2012. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 331; Stand: 13.10.2015. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-891/2015-10-13_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 432; Stand: 12.09.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab_D-241.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 209; Stand: 13.03.2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-413/2014-03-13_A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

37. Novartis. Fachinformation MEKINIST Filmtabletten; Stand: März 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

38. Novartis. Fachinformation TAFINLAR 50 mg/75 mg Hartkapseln; Stand: Oktober 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

39. Roche. Fachinformation ZELBORAF 240 mg Filmtabletten; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

40. Roche. Fachinformation COTELLIC 20 mg Filmtabletten; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

41. Flaherty KT, McArthur G. BRAF, a target in melanoma: implications for solid tumor drug development. Cancer. 2010;116(21):4902-13.

42. 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. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2010/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_TrG.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 133; Stand: 13.06.2012. 2012. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-117/2012-03-15-D-029_Vemurafenib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

44. 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.

45. 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. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

46. Daniotti M, Ferrari A, Frigerio S, Casieri P, Miselli F, Zucca E, et al. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence shows frequent loss of INK4A and gain of KIT. The Journal of investigative dermatology. 2009;129(7):1759-68.

47. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Yervoy. International non-proprietary name: ipilimumab. 14 December 2017. Procedure No. EMEA/H/C/002213/II/0044. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.

48. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. EU-Kinderverordnung. 2018. Adresse: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/kam/euverord/_node.html. Aufgerufen am: 16.01.2018.

49. European Commission. Better Medicines for Children From Concept to Reality. 2013. Adresse: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com%282013%29443_en.pdf. Aufgerufen am: 19.01.2018.

50. Hermes MB, L.; Garsuch, V.; Schoettler, P.; Dominguez-Hirschi, J.; Breitkreutz, J. Arzneimittelversorgung von Kindern / Ergebnisse einer Studie zur praktischen Auswirkung der EU-Versordnung 1901/2006 „Better Medcines for Children“ seit ihrem Inkrafttreten im Januar 2007. 2010; (8):[1334 p.]. Adresse: http://www.ecv.de/suse_item.php?suseId=Z%7Cpi%7C5375&susePattern=. Aufgerufen am: 30.01.2018.

51. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

52. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

53. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

54. 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. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

55. Lipomed. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 200 mg; Stand: Juni 2014. 2014. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

56. medac. Fachinformation DETIMEDAC; Stand: Januar 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

57. 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: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(17):1889-94.

58. Bristol-Myers Squibb. IPILIMUMAB Final Clinical Study Report for Study NCI7458 (also known as CA184070) A Phase I Study of Ipilimumab (Anti-CTLA-4) in Children, Adolescents, and Young Adults with Treatment Refractory Cancer. Report Date: 12.11.2014. 2014.

59. Bristol-Myers Squibb. IPILIMUMAB Final Clinical Study Report for Study CA184178 A PHASE 2 STUDY OF IPILIMUMAB IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (12 TO <18 YEARS) WITH PREVIOUSLY TREATED OR UNTREATED, UNRESECTABLE STAGE III OR STAGE IV MALIGNANT MELANOMA; Report Date: 16.11.2016. 2016.

60. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision. P/0003/2017. Procedure No. EMA/7963/2017. 12 January 2017. 2017. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500224029.pdf. Aufgerufen am: 19.01.2018.

61. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. European Journal of Cancer. 2017;75:47-55.

62. Zentrum für Dermatoonkologie Tübingen. Gutachten - Therapie des adoleszenten Melanoms (12 – 17 Jahre). 2017.

63. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2016. 2016. Adresse: http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/17aa97a18ea4a834424f1eb1a46e6ada9829b582/jb2016_s.pdf. Aufgerufen am: 19.01.2018.

64. DIMDI. ICD-0. Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie. Dritte Ausgabe. Erste Revision. 2014. Adresse: http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-o-3/revision1/. Aufgerufen am: 30.01.2018.

65. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz Diagramm, Rohe Rate in Deutschland (0-85+ Jahre); Datenbankabfrage am 06.12.2017, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahr 2013, Datenstand 29.11.2017. 2017. Adresse: www.krebsdaten.de/abfrage. Aufgerufen am: 06.12.2017.

66. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz Diagramm, Rohe Rate in Deutschland (0-19 Jahre); Datenbankabfrage am 06.12.2017, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahr 2013, Datenstand 29.11.2017. 2017. Adresse: www.krebsdaten.de/abfrage. Aufgerufen am: 06.12.2017.

67. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland (0-19 Jahre); Datenbankabfrage am 06.12.2017, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahr 2013, Datenstand 29.11.2017. 2017. Adresse: www.krebsdaten.de/abfrage. Aufgerufen am: 06.12.2017.

68. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland (0-19 Jahre); Datenbankabfrage am 06.12.2017, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahr 2013, Datenstand 29.11.2017. 2017. Adresse: www.krebsdaten.de/abfrage. Aufgerufen am: 06.12.2017.

69. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Geschätzte altersspezifische Inzidenzrate für Deutschland - Neuerkrankungen (Inzidenz). Datenstand: Juli 2017. 2017. Adresse: http://www.gekid.de. Aufgerufen am: 13.11.2017.

70. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland - Neuerkrankungen (Inzidenz). Datenstand: Juli 2017. 2017. Adresse: http://www.gekid.de. Aufgerufen am: 13.11.2017.

71. Statistisches Bundesamt. GENESIS Abfrage: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. 2017. Adresse: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online. Aufgerufen am: 18.10.2017.

72. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Mortalität, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage am 06.12.2017, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahre 2011 - 2013, Datenstand 29.11.2017. 2017. Adresse: www.krebsdaten.de/abfrage. Aufgerufen am: 06.12.2017.

73. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz und Mortalität, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage am 06.12.2017, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahre 1999 - 2015, Datenstand 29.11.2017. 2017. Adresse: www.krebsdaten.de/abfrage. Aufgerufen am: 06.12.2017.

74. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom Krankheitsbild. Datenbankstand: 30.04.2013. Adresse: http://www.tumorregister-muenchen.de/. Aufgerufen am: 30.01.2018.

75. GKV. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, Jahr 2013 (Stand: 19.12.2017). 2017. Adresse: https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen.html. Aufgerufen am: 30.01.2018.

76. 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. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-889/2015-07-10_Modul3A_Nivolumab.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

77. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (Opdivo). Modul 3E. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; Stand: 07.06.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1532/2016-06-07_Modul3E_Nivolumab.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

78. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (Opdivo). Modul 3E. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; Stand: 14.06.2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1961/2017-06-14_Modul3E_Nivolumab.pdf. Aufgerufen am: 19.01.2018.

79. MSD Sharp & Dohme GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 3B. Fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasierendes) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten, Stand: 14.08.2015. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-931/2015-08-14_Modul3B_Pembrolizumab.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

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.

Die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) werden für alle in Abschnitt 3.1.2 benannten Arzneimittel bzw. Arzneimittelkombinationen dargestellt, die als ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ im Einzelfall infrage kommen können. Ausgenommen Ipilimumab ist keines dieser Arzneimittel bzw. dieser Arzneimittelkombinationen explizit für Kinder/Jugendliche zugelassen, weswegen in den jeweiligen Fachinformationen keine spezifischen Angaben zum Behandlungsmodus oder zur Dosierung der Arzneimittel für diese Patientengruppe verfügbar sind. Daher werden den folgenden Berechnungen die in den Fachinformationen angegebenen Behandlungsmodi und Dosierungen für Erwachsene zugrundegelegt. Für Arzneimittel, die individuell entsprechend

dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche (KOF) dosiert werden, wurden Durchschnittswerte des Körpergewichts bzw. der KOF für Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre in Deutschland herangezogen (Tabelle 3-W).

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)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: alle 3 Wochen für maximal 4 Dosen	4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien[1)]				
Cobimetinib+Vemurafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Cobimetinib zyklisch: 21 Tage täglich, gefolgt von 7 Tagen Pause plus Vemurafenib kontinuierlich: täglich	13 (Cobimetinib) bzw. 365 (Vemurafenib)	21 bzw. 1
Dabrafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Kontinuierlich: täglich	365	1
Dabrafenib+Trametinib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Kontinuierlich: täglich	365	1
Dacarbazin	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: alle 3 Wochen (an einem Tag)	17	1
		Zyklisch: alle 3 Wochen (an 5 aufeinander-folgenden Tagen)	17	5
Lomustin[2)]	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: alle 6 Wochen	8	1
Nivolumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: alle 2 Wochen	26	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Nivolumab+Ipilimumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: 4 Dosen Nivolumab+ Ipilimumab alle 3 Wochen (Induktionstherapie) gefolgt von Nivolumab alle 2 Wochen (Erhaltungstherapie)	24 (Nivolumab) bzw. 4 (Ipilimumab)	1
Pembrolizumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: alle 3 Wochen	17	1
Talimogen laherparepvec[3)]	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: alle 2 Wochen[4)]	26	1
Trametinib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Kontinuierlich: täglich	365	1
Vemurafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Kontinuierlich: täglich	365	1

G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss

1) Mangels diesbezüglicher Daten wird angenommen, dass die für Erwachsene zugelassenen Arzneimittel im Einzelfall bei Jugendlichen eingesetzt werden.
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.
3) Rechnerisch auf 1 Jahr standardisiert gemäß den Tragenden Gründen zum G-BA Beschluss zu Talimogen laherparepvec [1].
4) Ausgenommen dem 2. Zyklus, der 21 Tage nach dem 1. Zyklus beginnt.

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.

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

Angaben zum Behandlungsmodus von Ipilimumab

Die Behandlung mit Ipilimumab besteht laut Fachinformation aus der parenteralen Gabe alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen (Induktionsregime) [2]. Daraus ergeben sich insgesamt 4 Behandlungstage für Ipilimumab. Sofern es die Verträglichkeit erlaubt, sollten die Patienten

das gesamte Induktionsregime erhalten, unabhängig davon, ob neue Läsionen auftreten oder bestehende Läsionen weiter wachsen [2].

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 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 2 x täglich eingenommen [5]. „Die Behandlung sollte so lange weitergeführt 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 2 x täglich eingenommen [5]. Die zusätzliche Dosis des Kombinationspartners Trametinib ist ebenfalls kontinuierlich 1 x 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].

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] und wurden im Beschluss des G-BA zu Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 05.06.2014 [9] angewendet.

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. [9]).

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 [10].

Wie in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen zu Nivolumab (Monotherapie und in Kombination mit Ipilimumab), Pembrolizumab und Talimogen laherparepvec vom G-BA formuliert, wird in der Fachinformation [10] „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.“ [1, 11-13]. 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.“ [1, 11-13].

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.“ [10]. 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

Nivolumab wird entsprechend der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von OPDIVO® einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht [14]. 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 Dosiseskalation 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 Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Das Dosierungsschema für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist in Abbildung 3-3 dargestellt und entspricht den Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen von OPDIVO® [14] und der Fachinformation von YERVOY® [2]. 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 Dosiseskalation 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 zur Monotherapie mit Nivolumab dargestellt sind.

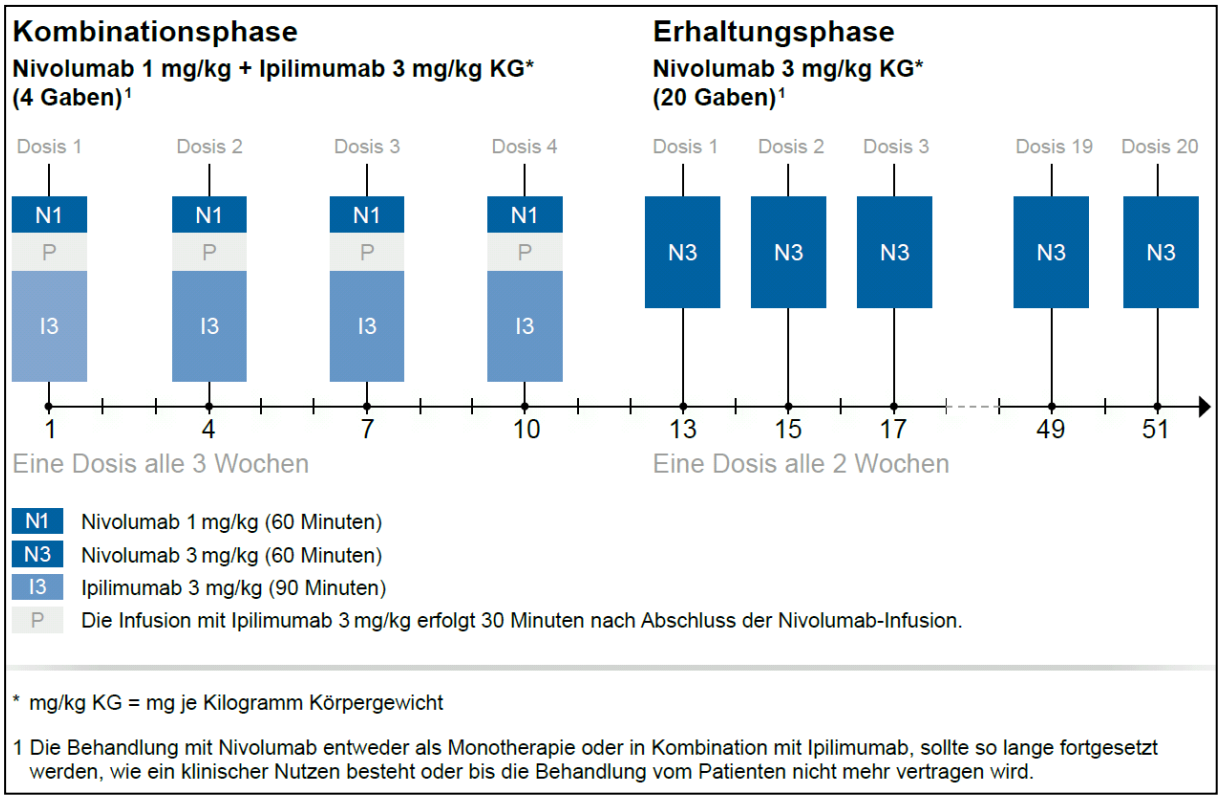

Abbildung 3-3: Dosierungsschema für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Kombinationsphase (Nivolumab+Ipilimumab) bzw. Erhaltungsphase (Nivolumab-Monotherapie)

Angaben zum Behandlungsmodus mit Pembrolizumab

Pembrolizumab wird laut Fachinformation zyklisch einmal alle 3 Wochen gegeben [15, 16]. Da die Therapiedauer in der Fachinformation nicht konkret begrenzt ist, wird rechnerisch auf 1 Jahr standardisiert, für das demzufolge 17 Zyklen berücksichtigt werden.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Talimogen laherparepvec

Gemäß Fachinformation soll die Behandlung für mindestens 6 Monate fortgeführt werden, solange noch eine injizierbare Läsion/injizierbare Läsionen vorhanden ist/sind und der Arzt nicht entscheidet, dass der Patient von der Behandlung nicht profitiert oder eine andere Behandlung erforderlich ist [17]. Eine Maximaldauer für die Behandlung wird nicht angegeben [17]. Für die Berechnung wird gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Talimogen laherparepvec vom 15.12.2016 auf eine Therapiedauer von 1 Jahr entsprechend 26 Zyklen (ausgehend vom 1. Behandlungstermin zu Behandlungsbeginn, einem 2. Behandlungstermin 3 Wochen nach Behandlungsbeginn und 2-wöchentlichen Folgebehandlungen) standardisiert [1, 17].

Angaben zum Behandlungsmodus mit Trametinib

Trametinib ist kontinuierlich 1 x 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 nachfolgendenTabelle 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			
Ipilimumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: alle 3 Wochen für maximal 4 Dosen	4
Zweckmäßige Vergleichstherapien[1)]			
Cobimetinib+Vemurafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Cobimetinib zyklisch: 21 Tage täglich, gefolgt von 7 Tagen Pause plus Vemurafenib kontinuierlich: täglich	273 (Cobimetinib) bzw. 365 (Vemurafenib)
Dabrafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Kontinuierlich: täglich	365
Dabrafenib+Trametinib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Kontinuierlich: täglich	365
Dacarbazin	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: alle 3 Wochen (an einem Tag)	17
		Zyklisch: alle 3 Wochen (an 5 aufeinander-folgenden Tagen)	85
Lomustin[2)]	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: alle 6Wochen	8
Nivolumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: alle 2Wochen	26
Nivolumab+Ipilimumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: 4 Dosen Nivolumab+ Ipilimumab alle 3 Wochen gefolgt von Nivolumab alle 2 Wochen	24 (Nivolumab) bzw. 4 (Ipilimumab)
Pembrolizumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: alle 3 Wochen	17
Talimogen laherparepvec	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Zyklisch: alle 2 Wochen[3)]	26
Trametinib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Kontinuierlich: täglich	365
Vemurafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	Kontinuierlich: täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
1) Mangels diesbezüglicher Daten wird angenommen, dass die für Erwachsene zugelassenen Arzneimittel im Einzelfall bei Jugendlichen eingesetzt werden. 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. 3) Ausgenommen dem 2. Zyklus, der 21 Tage nach dem 1. Zyklus beginnt.			
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.			

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. Patienten-gruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	4	200 mg Ipilimumab (1 x YERVOY® 200 mg Durchstech-flasche)	800 mg[2] Ipilimumab (4 Durchstechflaschen à 200 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapien[1)]				
Cobimetinib+ Vemurafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	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)	364 DDD Cobimetinib (DDD-Festlegung Cobimetinib 45 mg oral; 819 Tabletten à 20 mg) plus 365 DDD Vemurafenib (DDD-Festlegung Vemurafenib 1.920 mg oral; 2.920 Tabletten à 240 mg)
Dabrafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	365	2mal 150 mg pro Tag (2mal 2 x TAFINLAR® 75 mg Hartkapseln)	365 DDD Dabrafenib (DDD-Festlegung Dabrafenib 300 mg oral; 1.460 Hartkapseln à 75 mg)
Dabrafenib+ Trametinib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	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 365 DDD Trametinib (DDD-Festlegung Trametinib 2 mg oral; 365 Tabletten à 2 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Dacarbazin	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	85	400 mg [200 mg/qm KOF] (2 x DETI-MEDAC® 200 mg Durchstech-flasche) bis 500 mg [250 mg/qm KOF] (1 x DETI-MEDAC® 500 mg Durchstech-flasche)	Dosierungschema 5 Tage à 330 mg: 340 DDD Dacarbazin (DDD-Festlegung Dacarbazin 0,1 g P; 170 Durchstechflaschen à 200 mg) bis 5 Tage à 412,5 mg: 425 DDD Dacarbazin (DDD-Festlegung Dacarbazin 0,1 g P; 85 Durchstechflaschen à 500 mg)
		17	1.500 mg (1 x DETI-MEDAC® 1.000 mg Durchstech-flasche plus 1 x DETI-MEDAC® 500 mg Durchstech-flasche)	255 DDD Dacarbazin (DDD-Festlegung Dacarbazin 0,1 g P; je 17 Durchstechflaschen à 1.000 mg und 500 mg)
Lomustin[3)]	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	8	120 mg [70 mg/qm KOF] (3 x CECENU® 40 mg Kapseln) bis 200 mg [100 mg/qm KOF] (5 x CECENU® 40 mg Kapseln)	Keine DDD festgesetzt; 960 mg (24 Kapseln à 40 mg) bis 1600 mg (40 Kapseln à 40 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Nivolumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	26	180 mg Nivolumab (2 x OPDIVO® 40 mg Durchstech-flasche plus 1 x OPDIVO® 100 mg Durchstech-flasche)	312 DDD (DDD-Festlegung Nivolumab 15 mg parenteral; 52 Durchstechflaschen à 40 mg + 26 Durchstechflaschen à 100 mg)
Nivolumab+ Ipilimumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	24 (Nivolumab) bzw. 4 (Ipilimumab)	Induktions-therapie (4 Zyklen): 80 mg Nivolumab (2 x OPDIVO® 40 mg Durchstech-flasche) plus 200 mg Ipilimumab (1 x YERVOY® 200 mg Durchstech-flasche) Erhaltungs-therapie: 180 mg Nivolumab (2 x OPDIVO® 40 mg Durchstech-flasche plus 1 x OPDIVO® 100 mg Durchstech-flasche)	261,3 DDD Nivolumab (DDD-Festlegung Nivolumab 15 mg parenteral; 48 Durchstechflaschen à 40 mg + 20 Durchstechflaschen à 100 mg) plus 800 mg[1)] Ipilimumab (4 Durchstechflaschen à 200 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Pembrolizumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	17	150 mg (1 x KEYTRUDA® 50 mg Durchstech-flasche plus 1 x KEYTRUDA® 100 mg Durchstech-flasche)	364,3 DDD (DDD-Festlegung Pembrolizumab 7 mg parenteral; 17 Durchstechflaschen à 50 mg plus 17 Durchstechflaschen à 100 mg)
Talimogen laherparepvec	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	26	Initialbehand-lung[4)]: 1 Durchstech-flasche (1 ml IMLYGIC® à 10^6 PFU/ml) bis 4 Durchstech-flaschen (4 ml IMLYGIC® à 10^6 PFU/ml) Zweit- und Folgebehand-lungen[3)]: 1 Durchstech-flasche (1 ml IMLYGIC® à 10^8 PFU/ml)	0,1 DDD (DDD-Festlegung Talimogen laherparepvec 0,14 DE P (entspricht 14 Mio PFU); 1 Durchstechflasche à 10^6 PFU/ml) bis 0,3 DDD (DDD-Festlegung Talimogen laherparepvec 0,14 DE P (entspricht 14 Mio PFU); 4 Durchstechflaschen à 10^6 PFU/ml) 178,6 DDD (DDD-Festlegung Talimogen laherparepvec 0,14 DE P (entspricht 14 Mio PFU); 25 Durchstechflaschen à 10^8 PFU/ml)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
			bis 4 Durchstech-flaschen (4 ml IMLYGIC® à 10^8 PFU/ml)	bis 714,3 DDD (DDD-Festlegung Talimogen laherparepvec 0,14 DE P (entspricht 14 Mio PFU); 100 Durchstechflaschen à 10^8 PFU/ml)
Trametinib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahre	365	2 mg (1 x MEKINIST® 2,0 mg Filmtablette)	365 DDD (DDD-Festlegung Trametinib 2 mg oral; 365 Tabletten à 2 mg)
Vemurafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahre	365	2mal 960 mg pro Tag (4 x ZELBORAF® 240 mg Film-tabletten)	365 DDD (DDD-Festlegung Vemurafenib 1920 mg oral) 2.920 Tabletten à 240 mg

ATC = Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; DDD = Defined Daily Dose; DE = Dosiseinheit; mg = Milligramm; ml = Milliliter; WHO = Weltgesundheitsorganisation; P = parenteral; PFU = Plaque-bildende Einheiten (Plaque-Forming Units)

1) Mangels diesbezüglicher Daten wird angenommen, dass die für Erwachsene zugelassenen Arzneimittel im Einzelfall bei Jugendlichen eingesetzt werden.
2) 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 (10 mg/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.
3) 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 [1, 11-13].
4) Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit von der Läsionsgröße. Der Rest der Injektionslösung bei einer Dosierung < 1 ml pro Zyklus wird als Verwurf berechnet [1, 17].

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. 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 (KOF) entsprechend dosiert werden, wurden Durchschnittswerte des Körpergewichts, der Körpergröße und anhand dessen der KOF für Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre in Deutschland unter der Verwendung von Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund), die auf dem Mikrozensus 2013 basieren, berechnet [21]. Hierzu wurde jeweils das Körpergewicht und die Körpergröße Jugendlicher beiden Geschlechts in den Altersgruppen ≥ 12 bis < 18 Jahre summiert und der Mittelwert gebildet (Tabelle 3-W):

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

Altersgruppe in Jahren	**Gewicht in kg**	**Größe in cm**
12 – 13	46,9	156
13 – 14	52,7	162
14 – 15	57,9	167
15 – 16	61,5	171
16 – 17	64,5	173
17 – 18	67,1	174
Mittelwert[a]	**58,4**	**167**

c) Eigene Berechnungen.

Quelle: Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund), basierend auf dem Mikrozensus 2013 [21]

Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht 58,4 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 167 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois [22] eine durchschnittliche KOF in Höhe von 1,65 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 [19].

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen [23].

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]. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht Jugendlicher ≥ 12 und < 18 Jahre in Deutschland von 58,4 kg (Tabelle 3-W) entspricht dies einer Dosis von je 175,2 mg. Demnach geht die Berechnung von 200 mg pro Infusion (1 Durchstechflasche à 40 ml mit 200 mg Ipilimumab) respektive in Summe von 800 mg (bis zu 4 x 200 mg) für die einmalige Induktionstherapie aus. Diese Menge stellt somit gleichzeitig den Jahresdurchschnittsverbrauch dar und entspricht 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) 1 x 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. Die DDD von Cobimetinib ist auf 45 mg festgesetzt, woraus sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 364 DDD ergibt [19].

Vemurafenib wird 2 x 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 [19].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Dabrafenib

Die empfohlene 2 x 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 [19]. Pro Jahr werden durchschnittlich 1.460 TAFINLAR® 75 mg Hartkapseln verbraucht.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Die empfohlene 2 x 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 [19]. Pro Jahr werden durchschnittlich 1.460 TAFINLAR® 75 mg Hartkapseln verbraucht.

Der Kombinationspartner Trametinib wird 1 x täglich in der Dosierung einer MEKINIST® 2 mg Filmtablette gegeben [6]. Die Tagesgesamtdosis von 2 mg kontinuierlich verabreicht über die 365 Tage des Jahres entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD, da die DDD von Trametinib auf 2 mg festgesetzt ist [19]. Pro Jahr werden durchschnittlich 365 MEKINIST® 2 mg Filmtabletten verbraucht.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Dacarbazin

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Dacarbazin wird entsprechend den Angaben der Fachinformationen berechnet.

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. Aus der Dosisberechnung mit der durchschnittlichen KOF Jugendlicher im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren von 1,65 qm (Tabelle 3-W) ergibt sich eine durchschnittliche Einzeldosis von 330 – 412,5 mg Dacarbazin. Für diese Berechnung sind als therapie- und patientengerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination für den unteren Wert von 330 mg der Spanne 2 Durchstechflaschen zu 200 mg als Einzeldosis auszuwählen und für den oberen Wert von 412,5 mg Dacarbazin 1 Durchstechflasche zu 500 mg.

Die DDD von Dacarbazin liegt bei 0,1 g parenteral [19], sodass in diesem Regime berechnet auf 5 Tage à 330 mg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 340 DDD (170 Durchstechflaschen à 200 mg) und bei 5 Tagen à 412,5 mg entsprechend 425 DDD (85 Durchstechflaschen à 500 mg) entsteht.

Im alternativen Behandlungsregime der Gabe nur am ersten Tag des Zyklus werden jährlich an 17 Tagen je 850 mg je qm KOF verabreicht. Rechnerisch ergibt sich nach Einsetzen der durchschnittlichen KOF von 1,65 qm für Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren in Deutschland je Behandlungstag eine Dosis von 1402,5 mg, was dem Verbrauch je 1 Durchstechflasche der Wirkstärken 1000 mg und 500 mg Dacarbazin entspricht. Daraus errechnet sich entsprechend der DDD-Festlegung von 0,1 g parenteralem Dacarbazin eine jährliche Menge von 255 DDD.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Lomustin

Die Fachinformation sieht, „soweit nicht anders in der Kombinationstherapie verordnet“, die Einnahme von 70 – 100 mg/qm KOF Lomustin alle 6 Wochen vor [10]. Aus der Dosisberechnung mit der durchschnittlichen KOF Jugendlicher im Alter von ≥ 12 bis

< 18 Jahren von 1,65 qm ergibt sich rechnerisch eine Dosisspanne von 115,5 mg bis 165 mg Lomustin pro Behandlungstag, die in Form einer Einzeldosis von 3 – 5 CECENU® 40 mg Kapseln pro Zyklus einzunehmen ist.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Lomustin beträgt somit 24 bis 40 CECENU® 40 mg Kapseln, entsprechend 960 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 [19].

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." [1, 11-13]. 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 [1, 11-13].

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 [14]. Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Jugendlicher im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren in Deutschland von 58,4 kg (Tabelle 3-W) errechnet sich eine Dosis von je 175,2 mg, für die je Behandlungstag 2 Durchstechflaschen zu 4 ml (entspr. 40 mg) und 1 Durchstechflasche zu 10 ml (entspr. je 100 mg) einzusetzen sind [14]. Die Packungen enthalten jeweils 1 Durchstechflasche. Für Nivolumab wurde eine DDD von 15 mg parenteral festgesetzt [19].

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 52 Durchstechflaschen zu 40 mg plus 26 Durchstechflaschen zu 100 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt, das entspricht rechnerisch 312 DDD.

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 [14].

Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Jugendlicher im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren in Deutschland von 58,4 kg (Tabelle 3-W) errechnet sich für die Induktionsphase eine Dosis von je 58,4 mg Nivolumab, für die je Behandlungstag 2 Durchstechflaschen zu 4 ml (entspr. je 40 mg) benötigt werden. Während der Erhaltungstherapie beträgt eine Dosis je 175,2 mg, für die je Behandlungstag 2 Durchstechflaschen zu 4 ml (entspr. 40 mg) und 1 Durchstechflasche zu 10 ml (entspr. je 100 mg) einzusetzen sind [14]. Die Packungen

enthalten jeweils 1 Durchstechflasche. Für Nivolumab wurde eine DDD von 15 mg parenteral festgesetzt [19]. Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden für Nivolumab bei der maximal möglichen Anzahl von insgesamt 24 Zyklen pro Jahr pro Patient 48 Durchstechflaschen zu 40 mg plus 20 Durchstechflaschen zu 100 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt, das entspricht rechnerisch 261,3 DDD Nivolumab.

Der Kombinationspartner Ipilimumab wird während des laut Fachinformation empfohlenen Induktionsregimes über maximal 4 Infusionen mit jeweils 3 mg/kg Körpergewicht dosiert [2], was bei einem durchschnittlichen Körpergewicht Jugendlicher im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren in Deutschland von 58,4 kg (Tabelle 3-W) einer Dosis von je 175,2 mg entspricht. Demnach geht die Berechnung von 200 mg pro Infusion (eine Durchstechflasche à 40 ml mit 200 mg Ipilimumab) respektive in Summe von 800 mg (bis zu 4 x 200 mg) für die einmalige Induktionstherapie aus. Dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 200 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pembrolizumab

Die in der Fachinformation empfohlene Dosis Pembrolizumab beträgt 2 mg/kg Körpergewicht i.v. alle 3 Wochen [15, 16]. Wird mit dem durchschnittlichen Körpergewicht Jugendlicher im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren in Deutschland von 58,4 kg (Tabelle 3-W) gerechnet, errechnet sich eine Dosis von je 116,8 mg, für die in der Berechnung 1 Durchstechflasche zu 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 1 Durchstechflasche zu 4 ml à 25 mg/ml (entspr. 100 mg) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zu berücksichtigen ist. Die Packungen enthalten jeweils 1 Durchstechflasche.

Die DDD für Pembrolizumab wurde auf 7 mg parenteral festgelegt [19]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 364,3 DDD Pembrolizumab, entsprechend 17 Durchstechflaschen KEYTRUDA® 50 mg plus 17 Durchstechflaschen KEYTRUDA 100 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Talimogen laherparepvec

Das empfohlene Injektionsvolumen von Talimogen laherparepvec wird entsprechend der Fachinformation in Abhängigkeit der Läsionsgröße bestimmt. Das Gesamtinjektionsvolumen für jede Behandlung beträgt maximal 4 ml [17]. Bei einer Dosierung < 1 ml pro Zyklus wird der Rest der Injektionslösung als Verwurf berechnet, sodass für die Berechnungen von einem minimalen Gesamtinjektionsvolumen von 1 ml ausgegangen wird [1, 17]. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Talimogen laherparepvec vom 15.12.2016 basierend auf 26 Zyklen pro Jahr (ausgehend vom 1. Behandlungstermin zu Behandlungsbeginn, einem 2. Behandlungstermin 3 Wochen nach Behandlungsbeginn und 2-wöchentlichen Folgebehandlungen) berechnet [1, 17].

Für die Initialbehandlung ergibt sich entsprechend der DDD-Festlegung von 0,14 DE P (entspricht 14 Mio PFU) [19] bei einem minimalen Gesamtinjektionsvolumen von 1 ml ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 0,1 DDD und bei einem maximalen

Gesamtinjektionsvolumen von 4 ml ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 0,3 DDD; entsprechend 1 bzw. 4 Durchstechflaschen mit 1 ml à 10^6 PFU/ml.

Für die Zweit- und Folgebehandlungen ergibt sich entsprechend der DDD-Festlegung von 0,14 DE P (entspricht 14 Mio PFU) [19] bei einem minimalen Gesamtinjektionsvolumen von 1 ml ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 178,6 DDD und bei einem maximalen Gesamtinjektionsvolumen von 4 ml ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 714,3 DDD; entsprechend 25 bzw. 100 Durchstechflaschen mit 1 ml à 10^8 PFU/ml.

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]. Die Tagesgesamtdosis von 2 mg Filmtabletten kontinuierlich verabreicht über die 365 Tage des Jahres entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD, da die DDD von Trametinib auf 2 mg festgesetzt ist [19]. Pro Jahr werden durchschnittlich 365 MEKINIST® 2 mg Filmtabletten verbraucht.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Vemurafenib

Laut Fachinformation wird Vemurafenib kontinuierlich in einer Dosis von 2 x 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 [19].

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**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ipilimumab (YERVOY® 5 mg/ml 1 Durchstechflasche zu 40 ml [= 200 mg])	15.658,95 €	14.766,17 € [1,77 €[1]; 891,01 €[2]]
Zweckmäßige Vergleichstherapien[3)]		
Cobimetinib (COTELLIC® 20 mg 63 Filmtabletten)	5.817,52 €	5.486,78 € [1,77 €[1]; 328,97 €[2]]
Dabrafenib (TAFINLAR® 75 mg 120 Hartkapseln)	7.443,00 €	7.019,43 € [1,77 €[1]; 421,80 €[2]]
Dacarbazin (DETIMEDAC® 200 mg) 10 Durchstechflaschen	415,56 €	282,79 € [1,77 €[1]; 131,00 €[2]]
Dacarbazin (DETIMEDAC® 500 mg) 1 Durchstechflasche	112,13 €	72,78 € [1,77 €[1]; 37,58 €[2]]
Dacarbazin (DETIMEDAC® 1000 mg) 1 Durchstechflasche	213,27 €	130,71 € [1,77 €[1]; 80,79 €[2]]
Lomustin (CECENU® 40 mg 20 Kapseln)	748,07 €	579,01 € [1,77 €[1]; 167,29 €[2]]
Nivolumab (OPDIVO® 40 mg 1 Durchstechflasche)	534,88 €	504,10 € [1,77 €[1]; 29,01 €[2]]
Nivolumab (OPDIVO® 100 mg 1 Durchstechflasche)	1.320,73 €	1.246,44 € [1,77 €[1]; 72,52 €[2]]
Pembrolizumab (KEYTRUDA® 50 mg 1 Durchstechflasche)	1.665,67 €	1.572,05 € [1,77 €[1]; 91,85 €[2]]
Pembrolizumab (KEYTRUDA® 25mg/ml 1 Durchstechflasche zu 4 ml [= 100 mg])	3.274,02 €	3.088,54 € [1,77 €[1]; 183,71 €[2]]

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**
Talimogen laherparepvec (IMLYGIC® 10^6 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung) 1 Durchstechflasche	1.506,12 €	1.418,91 € [1,77 €[1]; 85,44 € [2]]
Talimogen laherparepvec (IMLYGIC® 10^8 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung) 1 Durchstechflasche	1.506,12 €	1.418,91 € [1,77 €[1]; 85,44 € [2]]
Trametinib (MEKINIST® 2 mg 30 Filmtabletten)	4.981,10 €	4.698,13 € [1,77 €1; 281,20 €[2]]
Vemurafenib (ZELBORAF® 240 mg 56 Tabletten)	1.492,33 €	1.408,54 € [1,77 €1; 82,02€[2]]
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mg = Milligramm; ml = Milliliter; PFU = Plaque-bildende Einheiten (plaque-forming units) 1) Rabatt nach § 130 SGB V. 2) Rabatt nach § 130a SGB V. 3) Mangels diesbezüglicher Daten wird angenommen, dass die für Erwachsene zugelassenen Arzneimittel im Einzelfall bei Jugendlichen eingesetzt werden. Stand Lauer-Taxe: 01.01.2018		

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 01.01.2018 berücksichtigt (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem) [24-38].

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 Ipilimumab

Für die Anwendung von Ipilimumab wird eine 40-ml-Durchstechflaschen zu 200 mg Ipilimumab benötigt. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 14.766,17 € für YERVOY® 200 mg [26].

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 5.486,78 € [29]. Pro Tablette errechnet sich ein Preis für die GKV von 87,09 €.

Angaben zu den Kosten von Dabrafenib

Die Packung TAFINLAR® 75 mg enthält 120 Hartkapseln und kostet die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte 7.019,43 € [35]. Pro Kapsel fallen somit für die GKV Kosten von 58,50 € an.

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 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 [24, 25]. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 504,10 € für eine Packung OPDIVO® 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche à 40 mg) sowie 1.246,44 € für eine Packung OPDIVO® 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche à 100 mg).

Angaben zu den Kosten von Pembrolizumab

Pembrolizumab ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich [27, 33]. Für die Anwendung von Pembrolizumab wird je 1 Packung KEYTRUDA® mit je 1 Durchstechflasche 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 1 Packung mit je 1 Durchstechflasche 4 ml à 25 mg/ml (entspr. 100 mg) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung benötigt. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive für 1 Packung mit 1 Durchstechflasche KEYTRUDA® zu 50 mg Pembrolizumab ein Preis von 1.572,05 € sowie 3.088,54 € für 1 Packung mit 1 Durchstechflasche KEYTRUDA® 4 ml à 25 mg/ml (entsprechend 100 mg) KEYTRUDA® [27, 33].

Angaben zu den Kosten von Talimogen laherparepvec

Talimogen laherparepvec wird in Durchstechflaschen zu je 1 ml entnehmbares Volumen IMLYGIC® in einer nominalen Konzentration von 1×10^6 (1 Million) Plaque-bildenden Einheiten (PFU)/ml, bzw. 1×10^8 (100 Million) PFU/ml vertrieben, deren Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe aufgeführt sind:

IMLYGIC® 10^6 Plaque-bildenden Einheiten (PFU)/ml mit 1 Durchstechflasche für 1.418,91 € [37],

IMLYGIC® 10^8 Plaque-bildenden Einheiten (PFU)/ml mit 1 Durchstechflasche für 1.418,91 € [24].

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 4.698,13 € kosten [34]. Die Aufwendung der GKV pro Tablette betragen 156,60 €.

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 1.408,54 € pro Packung ergeben [36]. Die Kosten pro Tablette liegen für die GKV somit bei 25,15 €.

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

Tabelle 3-X: 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					
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	4	284,00
Zweckmäßige Vergleichstherapien[1)]					
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
Lomustin[2)]	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	26	1.846,00

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)**
Nivolumab+ Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	28	1.988,00
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	17	1.207,00
Talimogen laherparepvec	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Trametinib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Vemurafenib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

1) Mangels diesbezüglicher Daten wird angenommen, dass die für Erwachsene zugelassenen Arzneimittel im Einzelfall bei Jugendlichen eingesetzt werden.
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

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, 40]).

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: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) 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 unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages 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.“ [39]

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[2] [41-44].

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

[2] Zu der am 19.01.2018 geänderten Hilfstaxe lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine konkreten neuen Werte vor, weshalb mit den entsprechenden alten Werten gerechnet wurde.

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				
Ipilimumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapien[1)]				
Cobimetinib+Vemurafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
Dabrafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
Dabrafenib+Trametinib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
Dacarbazin	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
Lomustin[2)]	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
Nivolumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
Nivolumab+Ipilimumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	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	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
Talimogen laherparepvec	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
Trametinib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
Vemurafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

1) Mangels diesbezüglicher Daten wird angenommen, dass die für Erwachsene zugelassenen Arzneimittel im Einzelfall bei Jugendlichen eingesetzt werden.
2) 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.

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 zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte 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 [9, 13, 45].

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 zweckmäßigen Vergleichstherapien 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)]**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ipilimumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	59.348,68 (59.064,68 + 284,00)	59.348,68 bis 118.697,36
Zweckmäßige Vergleichstherapien[2)]			
Cobimetinib+Vemurafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	144.773,44 (144.773,44 + 0)	144.773,44 bis 289.546,88
Dabrafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	85.403,07 (85.403,07 + 0)	85.403,07 bis 170.806,14
Dabrafenib+Trametinib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	142.563,65 (142.563,65 + 0)	142.563,65 bis 285.127,30
Dacarbazin	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	4.836,33 (3.459,33 + 1.377,00) bis 13.071,30 (6.186,30 + 6.885,00)	4.836,33 bis 26.142,60
Lomustin[3)]	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	694,81 (694,81 + 0) bis 1.158,02 (1.158,02 + 0)	694,81 bis 2.316,04

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro[1)]**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Nivolumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	60.466,64 (58.620,64 + 1.846,00)	60.466,64 bis 120.933,28
Nivolumab+Ipilimumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	110.178,28 (108.190,28 + 1.988,00)	110.178,28 bis 220.356,56
Pembrolizumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	80.437,03 (79.230,03 + 1.207,00)	80.437,03 bis 160.874,06
Talimogen laherparepvec	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	36.891,66 (36.891,66 + 0) bis 147.566,64 (147.566,64 + 0)	36.891,66 bis 295.133,28
Trametinib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	57.160,58 (57.160,58 + 0)	57.160,58 bis 114.321,16
Vemurafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren	73.445,30 (73.445,30 + 0)	73.445,30 bis 146.890,60

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

1) Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung der Infusionslösung, jeweils pro Patient und Jahr.

2) Mangels diesbezüglicher Daten wird angenommen, dass die für Erwachsene zugelassenen Arzneimittel im Einzelfall bei Jugendlichen eingesetzt werden.

3) 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.

a) Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an

Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ipilimumab ist das einzige explizit für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen. Bisher blieb im Versorgungsalltag alleinig die Option, die nicht explizit für Jugendliche zugelassenen Arzneimittel Dacarbazin oder Lomustin [8, 10] einzusetzen, oder die nur für Erwachsene zugelassenen Arzneimittel bzw. Arzneimittelkombinationen Dabrafenib, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib sowie Nivolumab+Ipilimumab, Cobimetinib+Vemurafenib und Trametinib+Dabrafenib [3-6, 14-17] – die alle auch als ZVT einer „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ infrage kommen (Abschnitt 3.1.2) – patientenindividuell im off-label use mit den damit verbundenen Risiken einzusetzen (Abschnitt 3.2.2). Es ist allerdings unbekannt, welche der Arzneimittel bzw. zu welchen Anteilen diese im Versorgungsalltag eingesetzt werden. Es ist daher anzunehmen, dass Ipilimumab zukünftig als zugelassenes Arzneimittel eingesetzt werden wird. Es ist jedoch nicht absehbar, zu welchem Anteil.

Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation (Abschnitt 3.2.2) ist weiterhin anzunehmen, dass nur im Einzelfall wegen einer individuellen Nutzen-Risikoabwägung, einer Entscheidung des Patienten oder seines Vertreters gegen die Therapie, z.B. wegen der substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungen oder der Infusionsgabe, oder wegen der in der Fachinformation angegebenen Kontraindikation „Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“ [2] keine Therapie mit Ipilimumab durchgeführt werden wird.

Insgesamt ist insbesondere auch aufgrund der in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 beschriebenen Unsicherheiten und Limitationen bei der Berechnung der genauen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile nicht möglich.

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

Wie beschrieben ist die Berechnung der genauen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet und eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile ist nicht möglich. Demzufolge ist auch eine belastbare Abschätzung der darauf basierenden Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Jahrestherapiekosten nicht möglich.

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. 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 2018 des DIMDI entnommen. Für die Dosisberechnung der Wirkstoffe, die individuell dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche (KOF) entsprechend dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für das Körpergewicht sowie für die Körpergröße und anhanddessen für die KOF für Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren in Deutschland unter Verwendung von Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund), die auf dem Mikrozensus 2013 basieren, berechnet.

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

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden den Fachinformationen zu Ipilimumab und zu Cobimetinib, Dabrafenib, Dacarbazin, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib sowie den Abschnitten 3.1.2, 3.2.2, 3.2.3 und 3.2.4 entnommen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.3.8 referenziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Talimogen laherparepvec. Vom 15. Dezember 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4103/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogen-laherparepvec_D-237_TrG.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

2. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2018. 2018. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 29.01.2018.

3. Roche. Fachinformation ZELBORAF 240 mg Filmtabletten; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

4. Roche. Fachinformation COTELLIC 20 mg Filmtabletten; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

5. Novartis. Fachinformation TAFINLAR 50 mg/75 mg Hartkapseln; Stand: Oktober 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

6. Novartis. Fachinformation MEKINIST Filmtabletten; Stand: März 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

7. Lipomed. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 200 mg; Stand: Juni 2014. 2014. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

8. medac. Fachinformation DETIMEDAC; Stand: Januar 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

9. 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. Adresse: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/. Aufgerufen am: 30.01.2018.

10. medac. Fachinformation CECENU 40 mg Kapsel; Stand: Dezember 2016. 2016. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

11. 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. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_TrG.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

12. 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. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

13. 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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab). Vom 15. Dezember 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4100/2016-12-12_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_TrG.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

14. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

15. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

16. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

17. AMGEN. Fachinformation IMLYGIC 106 / 108 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung; Stand: April 2017. 2017. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 03.01.2018.

18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Ipilimumab. 2016. Adresse: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC11&showdescription=yes. Aufgerufen am: 30.01.2018.

19. DIMDI - WIdO Wissenschaftliches Institut der AOK. Amtlicher ATC-Index 2018. 2018. Adresse: http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2018/atc-ddd-amtlich-2018.pdf. Aufgerufen am: 19.01.2018.

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. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr, 2013. 2017. Adresse: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=44959468&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=70010134. Aufgerufen am: 30.01.2018.

22. 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.

23. 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. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

24. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info OPDIVO 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 4 ml; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

25. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info OPDIVO 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 10 ml; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

26. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info YERVOY 5 mg/ml Konz. z. Herst. e. Inf.Lsg. Durch.Fl. 40 ml; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

27. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info KEYTRUDA 25 mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg., 100mg/4ml; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

28. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info CECENU Kapseln; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

29. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info COTELLIC 20 mg Filmtabletten; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

30. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info DETIMEDAC 200 mg Pulver z. Herst. e. Inj.- o. Inf.-Lsg.; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

31. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info DETIMEDAC 500 mg Pulver z. Herst. e. Infusionslsg.; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

32. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info DETIMEDAC 1000 mg Pulver z. Herst. e. Infusionslsg.; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

33. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info KEYTRUDA 50 mg Plv. f. e. Konz. z. Herst. e. Inf.-Lsg.; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

34. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info MEKINIST 2,0 mg Filmtabletten; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

35. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info TAFINLAR 75 mg Hartkapseln; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

36. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info ZELBORAF 240 mg Filmtabletten; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

37. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info IMLYGIC 10/6 Plaque-bildende Einh. PFU/ml Inj.-Lsg.; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

38. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info IMLYGIC 10/8 Plaque-bildende Einh. PFU/ml Inj.-Lsg.; Stand: 01.01.2018. 2018. Adresse: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx. Aufgerufen am: 04.01.2018.

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 – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab). Vom 15. Dezember 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). Vom 04. Februar 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

41. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). 01. Oktober 2009. 2009. Adresse: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

42. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Hilfstaxe Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. 01. Januar 2015. 2015. Adresse: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr

aege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

43. 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. Adresse: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20150530_AM_6_Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

44. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009. Vertrag vom 25.02.2016. Inkrafttreten zum 01.03.2016. 2016. Adresse: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_7_Ergaenzungsvereinbarung_zum_Vertrag_ueber_die_Preisbildung_fuer_Stoffe_und_Zuberereitungen_aus_Stoffen_vom_01102009_gueltig_ab_01032016.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

45. 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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf). Vom 07. Dezember 2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4698/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_TrG.pdf. Aufgerufen am: 30.01.2018.

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 Ipilimumab [1].

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter

Das empfohlene Induktionsregime für YERVOY liegt bei 3 mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Die Patienten sollten, sofern es die Verträglichkeit erlaubt, das gesamte Induktionsregime (4 Dosen) erhalten, unabhängig davon, ob neue Läsionen auftreten oder bestehende Läsionen weiterwachsen. Die Beurteilung des Tumoransprechens sollte erst nach Abschluss der Induktionstherapie durchgeführt werden.

Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von YERVOY müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests (LFTs) als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Zusätzlich müssen die Patienten während der Behandlung mit YERVOY auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen einschließlich Diarrhö und Kolitis untersucht werden (siehe Tabellen 1A, 1B auf Seite 2 und Abschnitt 4.4).

Kinder unter 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Dauerhafter Behandlungsabbruch oder das Aufschieben von Dosen

Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen kann das Aufschieben einer Dosis oder einen dauerhaften Abbruch der Behandlung mit YERVOY und die Einleitung einer Therapie mit systemischen hochdosierten Corticosteroiden erfordern. In einigen Fällen kann eine zusätzliche Therapie mit anderen Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Die Richtlinien für einen permanenten Abbruch oder das Aufschieben von Dosen sind in Tabelle 1A und Tabelle 1B auf Seite 2 aufgeführt. Detaillierte Empfehlungen für die Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 1A: Wann muss YERVOY dauerhaft abgesetzt werden?	
Setzen Sie YERVOY dauerhaft ab, wenn Patienten folgende Nebenwirkungen aufweisen. Die Behandlung dieser Nebenwirkungen kann auch eine systemische hochdosierte Corticosteroidtherapie erfordern, wenn es sich dabei nachweislich oder mutmaßlich um immunvermittelte Nebenwirkungen handelt (für detaillierte Behandlungsrichtlinien siehe Abschnitt 4.4).	
Schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung	**NCI-CTCAE v4 Grad[a]**
Gastrointestinal: Schwerwiegende Symptome (Bauchschmerzen, starke Diarrhö oder signifikante Änderungen der Anzahl Stuhlgänge, Blut im Stuhl, gastrointestinale Hämorrhagie, gastrointestinale Perforation)	▪ Grad 3 oder 4 Diarrhö oder Kolitis
Hepatisch: Schwerwiegende Erhöhungen der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder des Gesamtbilirubins oder Symptome einer Hepatotoxizität	▪ Grad 3 oder 4 Erhöhungen von AST, ALT oder Gesamtbilirubin
Haut: Lebensbedrohliche Hautausschläge (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse) oder starker großflächiger Pruritus, der die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt oder eine medizinische Intervention erfordert	▪ Hautausschlag Grad 4 oder Pruritus Grad 3
Neurologisch: Neudiagnose oder Verschlimmerung einer schweren sensorischen oder motorischen Neuropathie	▪ Sensorische oder motorische Neuropathie Grad 3 oder 4
Sonstige Organsysteme[b]: (z. B. Nephritis, Pneumonitis, Pankreatitis, nicht-infektiöse Myokarditis)	▪ Immunvermittelte Nebenwirkungen ≥ Grad 3[c] ▪ Immunvermittelte Augenerkrankungen ≥ Grad 2, die NICHT auf eine topische immunsuppressive Therapie ansprechen
[a] Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4). [b] Alle anderen Nebenwirkungen, die nachweislich oder mutmaßlich als immunvermittelt angesehen werden, sollten gemäß CTCAE eingestuft werden. Die Entscheidung für oder gegen einen Abbruch der Therapie mit YERVOY sollte vom Schweregrad der Nebenwirkungen abhängig gemacht werden. [c] Patienten mit schwerer Endokrinopathie (Grad 3/4), die mit einer Hormonersatztherapie kontrolliert wird, können die Therapie fortsetzen.	

<table>
<tr><th colspan="2">Tabelle 1B: Wann sollte eine Dosis von YERVOY aufgeschoben werden?</th></tr>
<tr><td colspan="2">Schieben Sie eine YERVOY-Dosis[a] bei Patienten mit folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen auf. Für detaillierte Behandlungsrichtlinien siehe Abschnitt 4.4.</td></tr>
<tr><td><u>Leichte bis mäßige immunvermittelte Nebenwirkungen</u></td><td>Maßnahme</td></tr>
<tr><td>Gastrointestinal:
Mäßige Diarrhö oder Kolitis, die entweder nicht medizinisch beherrschbar sind oder andauern (5 – 7 Tage) oder wieder auftreten</td><td rowspan="6">1. Dosis aufschieben, bis die Nebenwirkung auf Grad 1 oder Grad 0 (oder zum Ausgangswert) zurückgegangen ist.
2. Falls Rückgang eintritt, Therapie wieder aufnehmen.[d]
3. Falls kein Rückgang eintritt, weiterhin Dosen bis zum Abklingen der Symptome aufschieben und danach die Behandlung weiterführen.[d]
4. YERVOY absetzen, falls der Rückgang auf Grad 1 oder Grad 0 (oder auf den Ausgangswert) nicht erfolgt.</td></tr>
<tr><td>Hepatisch:
Grad 2 Erhöhungen von AST, ALT oder Gesamtbilirubin</td></tr>
<tr><td>Haut:
Mäßiger bis schwerer (Grad 3)[b] Hautausschlag oder (Grad 2) großflächiger/starker Pruritus, unabhängig von der Ätiologie</td></tr>
<tr><td>Endokrin:
Schwere Nebenwirkungen an den endokrinen Drüsen wie Hypophysitis und Thyreoiditis, die mit einer Hormonersatztherapie oder einer hochdosierten immunsupprimierenden Therapie nicht adäquat kontrolliert werden können</td></tr>
<tr><td>Neurologisch:
Mäßige (Grad 2)[b] ungeklärte motorische Neuropathie, Muskelschwäche oder sensorische Neuropathie (über mehr als 4 Tage)</td></tr>
<tr><td>Sonstige mäßige Nebenwirkungen[c]</td></tr>
<tr><td colspan="2">[a] Es wird keine Dosisreduktion von YERVOY empfohlen.
[b] Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).
[c] Alle Nebenwirkungen anderer Organsysteme, die als immunvermittelt gelten, sollten gemäß CTCAE eingestuft werden. Die Entscheidung für oder gegen das Aufschieben einer geplanten YERVOY-Dosis sollte vom Schweregrad der Nebenwirkungen abhängig gemacht werden.
[d] Bis zur Gabe aller 4 Dosen oder 16 Wochen nach der ersten Dosis, je nachdem, was zuerst eintritt.</td></tr>
</table>

<u>Spezielle Patientenpopulationen</u>

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es stehen nur sehr begrenzt Daten zur Verfügung. YERVOY sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht verwendet werden.

Ältere Menschen

Zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten (< 65 Jahre) wurden keine allgemeinen Unterschiede im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit festgestellt. In dieser Patientengruppe ist keine besondere Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Auf der Grundlage von Daten zur Populations-Pharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Basierend auf populations pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Transaminasewerten ≥ 5 × ULN oder Bilirubinwerten > 3 × ULN zu Therapiebeginn muss YERVOY mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

YERVOY ist zur intravenösen Anwendung. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 90 Minuten.

YERVOY kann unverdünnt oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke in einer Konzentration zwischen 1 und 4 mg/ml verdünnt intravenös verabreicht werden.

YERVOY darf nicht durch intravenöse Druck oder Bolusinjektion verabreicht werden. Anweisungen zur Verdünnung 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

Immunvermittelte Reaktionen

Ipilimumab wird mit entzündlichen Nebenwirkungen aufgrund einer erhöhten oder übermäßigen Immunaktivität (immunvermittelte Nebenwirkungen) in Verbindung gebracht, die wahrscheinlich auf den Wirkungsmechanismus des Präparats zurückzuführen sind. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein können, können Verdauungstrakt, Leber, Haut, Nervensystem, endokrines System oder andere Organsysteme betreffen. Obwohl die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Induktionsphase auftraten, wurde auch Monate nach der letzten Ipilimumab-Dosis über deren Auftreten berichtet. Solange keine andere Ursache ermittelt wurde, müssen Diarrhö, erhöhte Stuhlfrequenz, blutiger Stuhl, LFT-Erhöhungen, Hautausschlag und Endokrinopathie als immunvermittelt und als im Zusammenhang mit Ipilimumab stehend betrachtet werden. Eine frühzeitige Diagnose und adäquate Behandlung sind von entscheidender Bedeutung, um das Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen zu minimieren.

Eine systemische hochdosierte Therapie mit Corticosteroiden zusammen mit oder ohne andere Immunsuppressiva kann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich sein. Spezifische Richtlinien für Ipilimumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind im Folgenden aufgeführt.

Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen

Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert. In klinischen Studienwurde über Todesfälle aufgrund gastrointestinaler Perforation berichtet (siehe Abschnitt4.8).

Bei Patienten, die in einer Phase-3-Studiebeim fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom (MDX010-20, siehe Abschnitt 5.1) Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten schwerer oder tödlicher (Grad 3 – 5) immunvermittelter gastrointestinaler Nebenwirkungen median 8 Wochen (Bereich 5 bis 13 Wochen) ab Therapiebeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome in den meisten Fällen (90 %) innerhalb eines medianen Zeitraums von 4 Wochen (Bereich 0,6 bis 22 Wochen) nach Beginn der Behandlung zurück (definiert als Verbesserung zu leichten Symptomen [Grad 1] oder weniger oder zum Schweregrad bei Behandlungsbeginn). Patienten müssen sorgfältig auf gastrointestinale Symptome überwacht werden, die auf eine immunvermittelte Kolitis oder gastrointestinale Perforation hinweisen können. Dazu können Diarrhö, eine verstärkte Darmtätigkeit, Bauchschmerzen oder Hämatochezie mit oder ohne Fieber zählen. Diarrhö oder Kolitis, die nach Therapiebeginn mit Ipilimumab auftreten, müssen unmittelbar sorgfältig abgeklärt werden, um Infektionen oder andere Ursachen auszuschließen. In klinischen Studien war die immunvermittelte Kolitis mit nachweisbaren entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut mit oder ohne Ulzeration und einer lymphozytären und neutrophilen Infiltration assoziiert. Behandlungsempfehlungen für Diarrhö oder Kolitis basieren auf dem Schweregrad der Symptome (gemäß der NCI-CTCAE v4 Klassifizierung des Schweregrads). Patienten mit leichter bis mäßiger (Grad 1 oder 2) Diarrhö (Steigerung um bis zu 6 Stuhlgänge pro Tag) oder Verdacht auf leichte bis mäßige Kolitis (z. B. Bauchschmerzen oder Blut im Stuhl) können weiter mit Ipilimumab behandelt werden. Es empfiehlt sich eine Behandlung der Symptome (z. B. Loperamid, Flüssigkeitsersatz) und eine sorgfältige Beobachtung. Wenn leichte bis mäßige Symptome erneut auftreten oder über 5 – 7 Tage andauern, sollte die nächste geplante Dosis Ipilimumab aufgeschoben und eine Corticosteroidtherapie (z. B. Prednison 1 mg/kg oral einmal täglich oder ein entsprechender Wirkstoff) eingeleitet werden. Wenn eine Rückbildung zu Grad 0 bis 1 oder bis zum Ausgangswert erreicht wird, kann die Therapie mit Ipilimumab wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) Diarrhö oder Kolitis muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und es sollte unverzüglich eine systemische hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie eingeleitet werden (in klinischen Studien wurde Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag eingesetzt). Sobald die Diarrhö und die anderen Symptome unter Kontrolle sind, sollte das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes eingeleitet werden. In klinischen Studien führte ein rasches Ausschleichen (über einen Zeitraum von < 1 Monat) bei einigen Patienten zu einem erneuten Auftreten der Diarrhö bzw. Kolitis. Patienten müssen auf Anzeichen einer gastrointestinalen Perforation oder Peritonitis untersucht werden.

Die Erfahrungen aus klinischen Studien zur Behandlung einer gegenüber Corticosteroiden refraktären Diarrhö oder Kolitis sind begrenzt. Die Zugabe eines alternativen Immunsuppressivums zum Corticosteroidregime kann jedoch erwogen werden. In klinischen Studien wurde, sofern nicht kontraindiziert, eine Einzeldosis Infliximab 5 mg/kg zugegeben. Infliximab darf jedoch nicht bei Verdacht auf gastrointestinale Perforation oder Sepsis eingesetzt werden (siehe in der Fachinformation von Infliximab).

Immunvermittelte Hepatotoxizität

Ipilimumab wird mit schwerwiegenden immunvermittelten Hepatotoxizitäten in Zusammenhang gebracht. In klinischen Studien wurde über Todesfälle infolge Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, lag der Zeitraum bis zum Ausbruch mäßiger bis schwerer oder tödlicher (Grad 2 – 5) immunvermittelter

Hepatotoxizitäten zwischen 3 und 9 Wochen ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome innerhalb eines Zeitraums von 0,7 bis 2 Wochen zurück.

Die Lebertransaminase- und Bilirubinwerte müssen vor Verabreichung jeder Ipilimumab- Dosis bewertet werden, da frühzeitige Veränderungen der Laborwerte auf eine beginnende immunvermittelte Hepatitis hinweisen können (siehe Abschnitt 4.2). LFT-Erhöhungen können auch ohne klinische Symptome auftreten. Eine Erhöhung der AST und ALT oder des Gesamtbilirubins sollte untersucht werden, um andere Ursachen eines Leberschadens wie Infektionen, Tumorprogression oder Begleitmedikation auszuschließen, und bis zum Rückgang der Symptome beobachtet werden. Leberbiopsien von Patienten mit immunvermittelten Hepatotoxizitäten zeigten Hinweise auf eine akute Entzündungsreaktion (Neutrophile, Lymphozyten und Makrophagen).

Bei Patienten mit einer Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins von Grad 2, sollte die nächste geplante Ipilimumab-Dosis aufgeschoben werden; LFTs müssen bis zur Normalisierung überwacht werden. Bei Verbesserung kann die Ipilimumab-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer Transaminase- oder Gesamtbilirubinerhöhung von Grad 3 oder 4, muss die Therapie dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2), und es sollte unverzüglich eine systemische hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie (z. B. mit Methylprednisolon 2 mg/kg täglich oder einem entsprechenden Wirkstoff) eingeleitet werden. In diesem Fall müssen die LFTs bis zur Normalisierung kontrolliert werden. Sobald die Symptome abgeklungen sind und die LFTs eine anhaltende Verbesserung aufweisen oder auf Normalwerte zurückgegangen sind, sollte das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen. LFT-Erhöhungen während der Ausschleichphase können durch Erhöhung der Corticosteroiddosis und langsameres Ausschleichen behandelt werden.

Bei Patienten mit signifikanten LFT-Erhöhungen, die sich als refraktär gegenüber einer Corticosteroidtherapie erweisen, kann die Zugabe von anderen Immunsuppressiva zum Corticosteroidregime in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die auf die Corticosteroidtherapie nicht ansprachen oder bei denen es während des Ausschleichens des Corticosteroids zu einer LFT-Erhöhung kam, die nicht auf eine Erhöhung der Corticosteroiddosis ansprach, wurde in klinischen Studien Mycophenolat-Mofetil eingesetzt (siehe Fachinformation von Mycophenolat-Mofetil).

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Ipilimumab wird mit schwerwiegenden Nebenwirkungen der Haut in Verbindung gebracht, die immunvermittelt sein könnten. Es wurden seltene Fälle von toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)) beobachtet, einige mit tödlichem Ausgang. Außerdem wurden auch seltene Fälle von Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms = DRESS) in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

DRESS tritt in Form eines Hautausschlags mit Eosinophilie in Verbindung mit einem oder mehreren der folgenden Symptome auf: Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtsödem und Beteiligung der inneren Organe (Leber, Niere, Lunge). DRESS kann eine lange Latenzzeit (zwei bis acht Wochen) zwischen Arzneimittelexposition und Auftreten der Krankheit haben.

Vorsicht ist geboten, wenn Yervoy bei Patienten angewendet werden soll, bei denen zuvor während einer früheren immunstimulierenden Krebsbehandlung schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen der Haut aufgetreten sind.

Durch Ipilimumab induzierter Hautausschlag und Pruritus waren überwiegend leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2) und sprachen auf eine symptomatische Behandlung an. Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, betrug der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis schwerer oder tödlicher (Grad 2 – 5) Nebenwirkungen der Haut median 3 Wochen (Bereich

0,9 – 16 Wochen) ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome in den meisten Fällen (87 %) innerhalb eines medianen Zeitraums von 5 Wochen nach Therapie- beginn zurück (Bereich 0,6 bis 29 Wochen).

Durch Ipilimumab induzierter Hautausschlag und Pruritus sollten je nach Schweregrad behandelt werden. Patienten mit einem leichten bis mäßigen (Grad 1 oder 2) Hautausschlag können weiter mit Ipilimumab behandelt werden. Zusätzlich sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen (z. B. mit Antihistaminika). Bei leichtem bis mäßigem Ausschlag oder leichtem Pruritus, der 1 bis 2 Wochen anhält und auf topische Corticosteroide nicht anspricht, sollte eine orale Corticosteroidtherapie eingeleitet werden (z. B. mit Prednison 1 mg/kg einmal täglich oder einem gleichwertigen Wirkstoff).

Bei Patienten mit einem schweren (Grad 3) Hautausschlag sollte die nächste geplante Ipilimumab-Dosis aufgeschoben werden. Wenn sich die anfänglichen Symptome bis zu einem leichten Stadium verbessert haben (Grad 1) oder abgeklungen sind, kann die Ipilimumab-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einem sehr schweren (Grad 4) Hautausschlag oder schwerem (Grad 3) Pruritus muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2), und unverzüglich eine systemische hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie (z. B. mit Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden. Sobald der Ausschlag oder Pruritus unter Kontrolle ist, sollte nach klinischem Ermessen das Ausschleichen des Corticosteroids eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen.

Immunvermittelte neurologische Nebenwirkungen

Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten neurologischen Nebenwirkungen assoziiert. In klinischen Studien wurde über Todesfälle durch das Guillain-Barré-Syndrom berichtet. Myastheniagravis-ähnliche Symptome wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten können Muskelschwäche aufweisen. Zudem können sensorische Neuropathien auftreten.

Eine ungeklärte motorische Neuropathie, Muskelschwäche oder sensorische Neuropathie von > 4 Tagen muss abgeklärt und nichtentzündliche Ursachen wie Krankheitsprogression, Infektionen, metabolisches Syndrom und Begleitmedikation sollten ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit mäßiger (Grad 2) Neuropathie (motorisch, mit oder ohne sensorischer Störung), die vermutlich auf Ipilimumab zurückzuführen ist, sollte die nächste geplante Dosis aufgeschoben werden. Wenn sich die neurologischen Symptome wieder zum ursprünglichen Zustand zurückgebildet haben, kann der Patient die Ipilimumab-Therapie wiederaufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) sensorischer Neuropathie, die vermutlich auf Ipilimumab zurückzuführen ist, muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen gemäß den geltenden Richtlinien zur Behandlung der sensorischen Neuropathie behandelt werden und eine Behandlung mit intravenösen Corticosteroiden (z. B. Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag) sollte unverzüglich eingeleitet werden.

Fortschreitende Anzeichen einer motorischen Neuropathie müssen als immunvermittelt betrachtet und entsprechend behandelt werden. Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) motorischer Neuropathie muss Ipilimumab, unabhängig von der Ursache, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathie

Ipilimumab kann eine Entzündung der Organe des endokrinen Systems verursachen, was sich als Hypophysitis, Hypopituitarismus, Nebenniereninsuffizienz und Hypothyreose manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). Patienten können unspezifische Symptome aufweisen, die anderen Ursachen wie Hirnmetastasen oder der zugrunde liegenden Erkrankung ähneln können. Zu den häufigsten Beschwerden gehören Kopfschmerzen und Müdigkeit. Die Symptome können aber auch Gesichtsfeldausfälle, Verhaltensänderungen, Elektrolytstörungen und Hypotonie umfassen. Eine Nebennierenkrise muss als Ursache der Symptome des Patienten ausgeschlossen werden. Die klinischen Erfahrungen mit einer Ipilimumab-assoziierten Endokrinopathie sind begrenzt.

Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, lag der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis sehr schwerer (Grad 2 – 4) immunvermittelter Endokrinopathie zwischen 7 und fast 20 Wochen ab Behandlungsbeginn. Die in klinischen Studien beobachteten Fälle immunvermittelter Endokrinopathie konnten in der Regel durch eine immunsuppressive Therapie und Hormonersatztherapie kontrolliert werden.

Sollten Anzeichen einer akuten Nebennierenkrise auftreten, wie z. B. schwere Dehydratation, Hypotonie oder Schock, empfiehlt sich die sofortige intravenöse Verabreichung von Corticosteroiden mit mineralcorticoider Wirkung, und das Vorliegen einer Sepsis oder von Infektionen muss abgeklärt werden. Wenn Anzeichen für eine Nebenniereninsuffizienz, jedoch nicht für eine akute Nebennierenkrise, bestehen, sollten weitere Untersuchungen einschließlich Labortests und bildgebender Verfahren in Betracht gezogen werden. Bevor eine Corticosteroidtherapie eingeleitet wird, kann eine Auswertung der Laborergebnisse zur Einstufung der endokrinen Funktion durchgeführt werden. Wenn die bildgebende Hypophysendiagnostik oder Labortests der endokrinen Funktion Auffälligkeiten ergeben, empfiehlt sich eine kurze hochdosierte Corticosteroidtherapie (z. B. mit Dexamethason 4 mg alle 6 Stunden oder einem entsprechenden Wirkstoff), um die Entzündung der betroffenen Drüse zu behandeln. Die nächste geplante Ipilimumab-Dosis sollte zudem aufgeschoben werden (siehe Abschnitt 4.2). Derzeit ist noch unbekannt, ob die Corticosteroidtherapie die Drüsenfunktion wiederherstellt. Zusätzlich sollte eine geeignete Hormonersatztherapie eingeleitet werden. Diese kann langfristig erforderlich sein.

Sobald die Symptome und Veränderungen der Laborwerte unter Kontrolle sind und sich eine sichtbare Verbesserung des Allgemeinzustands des Patienten zeigt, kann die Behandlung mit Ipilimumab wieder aufgenommen und das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende, weitere vermutlich immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die in der Studie MDX010-20 mit Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie behandelt wurden: Uveitis, Eosinophilie, Lipaseerhöhung und Glomerulonephritis. Weiter wurden bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 mit Ipilimumab 3 mg/kg + gp100-Peptid-Vakzine behandelt wurden, Iritis, hämolytische Anämie, Amylaseerhöhungen, multiples Organversagen und Pneumonitis beobachtet. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Sollten diese Ereignisse schwerwiegend (Grad 3 oder 4) sein, kann eine unverzügliche systemische hochdosierte Corticosteroidtherapie und ein Abbruch der Behandlung mit Ipilimumab erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Bei Uveitis, Iritis oder Episkleritis im Zusammenhang mit Ipilimumab ist eine topische Behandlung mit corticosteroidhaltigen Augentropfen angezeigt.

Hämophagozytische Histiozytose

Hämophagozytische Histiozytose wurde in Verbindung mit der Ipilimumab-Behandlung berichtet. Diese Nebenwirkung sprach meistens gut auf eine Behandlung mit Corticosteroiden an. Die meisten berichteten Fälle sind nach vorheriger oder bei gleichzeitiger Behandlung mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor aufgetreten. Wenn Ipilimumab nach oder in Kombination mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor gegeben wird sollte Vorsicht angezeigt sein.

Spezielle Patientenpopulationen

Patienten mit okulärem Melanom, primärem ZNS-Melanom und aktiven Gehirnmetastasen waren nicht in die Studie MDX010-20 eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1.).

Patienten mit okulärem Melanom waren nicht in die klinische Studie CA184-169 eingeschlossen. Allerdings waren Patienten mit Gehirnmetastasen in diese Studie eingeschlossen, sofern sie frei von neurologischen Symptomen waren, die mit metastatischen Gehirnläsionen zusammenhängen und wenn sie in den letzten 10 Tagen vor Beginn der Ipilimumab-Therapie keine systemische Corticosteroidtherapie benötigten oder erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit okulärem Melanom, aktiven Gehirnmetastasen und vorheriger Therapie mit Ipilimumab waren nicht in die pädiatrische Studie CA184-070 eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit okulärem Melanom, aktiven Gehirnmetastasen und vorheriger Therapie mit CTLA-4-, PD-1-, PD-L1- oder CD137-zielorientierten Wirkstoffen waren nicht in die pädiatrische Studie CA184-178 eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

Infusionsbedingte Reaktionen

Vereinzelt wurde in klinischen Studien über schwere infusionsbedingte Reaktionen berichtet. Bei solchen Reaktionen muss die Ipilimumab-Infusion abgebrochen und eine adäquate medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichten oder mäßigen infusionsbedingten Reaktionen können unter strenger Überwachung weiter mit Ipilimumab behandelt werden. Eine Vorbehandlung mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung

Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte (außer Vitiligo und angemessen kontrollierten endokrinen Fehlfunktionen wie Hypothyreose) sowie Patienten, die eine systemische Immunsuppression wegen einer bestehenden Autoimmunerkrankung oder zum Erhalt eines transplantierten Organs benötigen, wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Ipilimumab ist ein Verstärker der T-Zellfunktion, der die Immunantwort aktiviert (siehe Abschnitt 5.1) und sich störend auf die immunsupprimierende Therapie auswirken kann, was zur Exazerbation der zugrundeliegenden Erkrankung oder einem erhöhten Risiko einer Transplantatabstoßung führen kann. Ipilimumab sollte bei Patienten mit schweren aktiven Autoimmunerkrankungen, bei denen eine weitere Immunaktivierung möglicherweise lebensgefährlich sein kann, vermieden werden. Bei anderen Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte sollte Ipilimumab mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des individuellen klinischen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Dieses Arzneimittel enthält pro ml 0,1 mmol (oder 2,30 mg) Natrium. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

Gleichzeitige Anwendung von Vemurafenib

In einer Phase-1-Studie wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Ipilimumab (3 mg/ kg) und Vemurafenib (960 mg zweimal täglich oder 720 mg zweimal täglich) asymptomatische Grad-3-Erhöhungen von Transaminasen (ALT/AST mehr als 5-fach über dem Normwert) und Bilirubin Gesamtbilirubin mehr als 3-fach über dem Normwert) berichtet. Aufgrund dieser vorläufigen Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Ipilimumab und Vemurafenib nicht empfohlen.

Sequenzielle Anwendung von Vemurafenib

In einer Phase-2-Studie zeigten Patienten mit BRAF-mutiertem metastasiertem Melanom bei sequenzieller Anwendung von Vemurafenib gefolgt von 10 mg/kg Ipilimumab eine höhere Inzidenz von Grad 3+ Nebenwirkungen der Haut als bei einer alleinigen Ipilimumab-Behandlung. Vorsicht ist angezeigt, wenn Ipilimumab nach einer vorherigen Vemurafenib-Behandlung angewendet wird.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit der Anwendung von Ipilimumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter vor, jedoch keine Langzeitdaten.

Es liegen nur sehr begrenzte Daten bei Kindern unter 12 Jahren vor. Deswegen sollte Ipilimumab bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Ipilimumab-Monotherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter, sind die Ärzte dazu angehalten, in Anbetracht der begrenzten verfügbaren Daten, des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Ipilimumab-Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen, jeden Patienten sorgfältig individuell einzuschätzen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ipilimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der nicht mithilfe von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut wird.

Eine Wechselwirkungsstudie mit Ipilimumab, angewendet bei Erwachsenen als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel/ Carboplatin) wurde bei Patienten mit behandlungsnaivem fortgeschrittenem Melanom zur Ermittlung der Wechselwirkung mit CYP-Isoenzymen (insbesondere CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 und CYP3A4) durchgeführt. Zwischen Ipilimumab und Paclitaxel/ Carboplatin, Dacarbazin oder seinem Metaboliten, 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) wurde keine klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung beobachtet.

Sonstige Wechselwirkungen

Corticosteroide

Die Verwendung systemischer Corticosteroide vor dem Behandlungsbeginn mit Ipilimumab sollte vermieden werden, da sie die pharmakodynamische Aktivität und Wirksamkeit von Ipilimumab beeinträchtigen könnten. Dennoch können systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva nach dem Beginn der Ipilimumab-Therapie eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln. Die Verwendung von systemischen Corticosteroiden nach dem Behandlungsbeginn mit Ipilimumab scheint die Wirksamkeit von Ipilimumab nicht zu beeinträchtigen.

Antikoagulantien

Die Verwendung von Antikoagulantien erhöht bekannterweise das Risiko einer Gastrointestinalblutung. Da diese zu den Nebenwirkungen von Ipilimumab zählt (siehe Abschnitt 4.8), sollten Patienten, die einer gleichzeitigen antikoagulativen Behandlung bedürfen, engmaschig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Ipilimumab bei Schwangeren vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG1 passiert die Plazentaschranke. Das potenzielle Risiko der Behandlung für den sich entwickelnden Fetus ist nicht bekannt. Die Anwendung von YERVOY 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.

Stillzeit

Ipilimumab wurde in sehr geringen Mengen in der Milch von Cynomolgus-Affen nachgewiesen, die während der Trächtigkeit behandelt wurden. Es ist nicht bekannt, ob Ipilimumab in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von IgGs in die humane Muttermilch ist im Allgemeinen begrenzt und IgGs weisen eine niedrige orale Bioverfügbarkeit auf. Eine signifikante systemische Exposition des Säuglings ist nicht zu erwarten und es werden keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder erwartet. Da jedoch Nebenwirkungen beim gestillten Kind nicht ausgeschlossen werden können, 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 YERVOY unterbrochen werden soll.

Fertilität

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

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

YERVOY hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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 Ipilimumab beeinträchtigt zu werden.

[…]

4.9. Überdosierung

Die maximal verträgliche Dosis von Ipilimumab wurde nicht bestimmt. In klinischen Studien erhielten Patienten bis zu 20 mg/kg ohne erkennbare toxische Wirkung.

Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

[…]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamolhydrochlorid (2-Amino-2-hydro- xymethyl-1,3-propandiol-hydrochlorid) Natriumchlorid

Mannitol (E421)

Pentetsäure (Diethylen-triaminpentaessigsäure)

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.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Öffnen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort infundiert oder verdünnt und infundiert werden. Für das unverdünnte bzw. verdünnte Konzentrat (zwischen 1 und 4 mg/ml) konnte bei Lagertemperaturen von 25 °C und 2 °C bis 8 °C eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch nachgewiesen werden. Wenn die Infusionslösung (unverdünnt oder verdünnt) nicht sofort verwendet wird, kann sie bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2°C bis 8°C) oder bei Raumtemperatur (20°C bis 25°C) aufbewahrt werden.

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 Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1.

40 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1.

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 klinischen Praxis durchgeführt werden.

Berechnung der Dosis:

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

- Jede 10 ml-Durchstechflasche YERVOY-Konzentrat enthält 50 mg Ipilimumab; jede 40 ml-Durchstechflasche YERVOY-Konzentrat enthält 200 mg Ipilimumab.
- Die Gesamtdosis Ipilimumab in mg = das Körpergewicht des Patienten × die verordnete Dosis in mg/kg
- Das benötigte Volumen des Ipilimumab-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten, (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 5 (die Stärke des YERVOY-Konzentrats beträgt 5 mg/ml).

Zubereitung der Infusion:

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

YERVOY kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder

- ohne Verdünnung nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze;

  oder

- nach der bis zu 5-fachen Verdünnung der Ausgangsmenge des Konzentrats (bis zu 4 Anteilen Verdünnungsmittel zu 1 Anteil Konzentrat). Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 4 mg/ml liegen. Um das YERVOY-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
  - Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke; oder
  - Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke

SCHRITT 1

- Lassen Sie die entsprechende Anzahl an Durchstechflaschen YERVOY für etwa 5 Minuten bei Raumtemperatur stehen.
- Untersuchen Sie das YERVOY-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Das YERVOY-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blass gelbe Flüssigkeit, die helle (wenige) Schwebstoffe enthalten kann. Verwenden Sie das Konzentrat nicht bei einer hohen Menge an Schwebstoffen oder Anzeichen einer Verfärbung.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge YERVOY-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

SCHRITT 2

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

Anwendung:

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

Verabreichen Sie die YERVOY-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten.

Die YERVOY-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 YERVOY-Infusion ist kompatibel mit:

PVC-Infusionssets

In-Line-Filtern aus Polyethersulfon (0,2 bis 1,2 µm) und Nylon (0,2 µm)

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall- material 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].

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

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass alle Ärzte, die YERVOY verschreiben werden, über folgende Materialien verfügen:

- Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen
- Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte

Hauptinhalte der Broschüre für medizinisches Fachpersonal:

- Kurze Einführung zu Ipilimumab (Indikation und Zweck dieses Materials).
- Auflistung der wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen und ihrer Symptome, wie in Kapitel 4.4. der Fachinformation beschrieben:
  - Entzündungen des Gastrointestinaltrakts wie Kolitis, welche zu gastrointestinaler Perforation führen kann
  - Leberentzündungen wie Hepatitis, die zu Leberversagen führen können
  - Entzündungen der Haut, die zu schweren Hautreaktionen wie toxischer epidermaler Nekrolyse führen können
  - Nervenentzündungen, die zu Neuropathien führen können
  - Entzündungen der Organe des endokrinen Systems einschließlich der Nebenniere, Hypophyse und Schilddrüse
  - Augenentzündungen
  - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (Pneumonitis, Glomerulonephritis, Multiorganversagen)
  - Schwere Infusionsreaktionen

- Informationen darüber, dass Ipilimumab schwere, unter Umständen tödliche Nebenwirkungen in vielen Bereichen des Körpers auslösen kann. Diese sollten so früh wie möglich gemäß der in Kapitel 4.4. der Fachinformation aufgeführten Leitlinien zur Handhabung von immunvermittelten Nebenwirkungen behandelt werden.
- Hinweise auf die Wichtigkeit, die Leberfunktion, sowie TSH-Werte und Anzeichen/Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen vor jeder Behandlung mit Ipilimumab zu untersuchen
- Hinweise zur Nachbeobachtung von Patienten, da immunvermittelte Nebenwirkungen auch noch lange (ggf. Monate) nach Therapiebeginn auftreten können.
- Eine Erinnerung für den Arzt, Patienten die Informationsbroschüre für Patienten auszuhändigen und sowohl Patienten als auch Pflegepersonal über die Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen und die Wichtigkeit, diese sofort dem behandelnden Arzt zu melden, aufzuklären.

Hauptinhalte der Patientenbroschüre und Patientenkarte:

- Kurze Einführung zu Ipilimumab und den Zweck dieses Materials.

- Informationen darüber, dass Ipilimumab schwere, unter Umständen tödliche Nebenwirkungen in vielen Bereichen des Körpers auslösen kann, die sofort behandelt werden müssen
- Eine Aufforderung, den behandelnden Arzt vor Therapiebeginn über alle Vorerkrankungen und Behandlungen zu informieren.
- Eine Beschreibung der Hauptsymptome von immunvermittelten Nebenwirkungen, und dass es wichtig ist, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten, persistieren oder sich verschlimmern.
  - Gastrointestinaltrakt: Durchfall, blutiger Stuhl, Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen
  - Leber: Gelbfärbung der Haut oder der Augen
  - Haut: Ausschlag, Quaddelbildung und/oder Abschälen der Haut, Blasen im Mund
  - Augen: Verschwommenes Sehen, Sehstörungen, Augenschmerzen,
  - Allgemein: Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel oder Ohnmachtsanfälle, Dunkelfärbung des Urins, Blutungen, Abgeschlagenheit, Taubheitsgefühle in den Beinen, Armen oder im Gesicht, Verhaltensänderungen wie verminderte Libido, Reizbarkeit oder Vergesslichkeit
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, auftretende Symptome nicht ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selber zu behandeln.
- Einen Hinweis zu dem Link, unter dem die Packungsbeilage auf der EMA-Website zugänglich ist
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die abtrennbare Patientenkarte immer bei sich trägt und sie bei allen anderen Arztbesuchen oder Kontakt mit Pflegepersonal vorlegt, z.B. bei medizinischem Notfallpersonal. Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin ist auf der Karte eine Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Ipilimumab behandelt wird.

Das Format und der Inhalt des oben angegebenen Materials stimmt der Zulassungsinhaber vor dem Inverkehrbringen des Produktes in einem Mitgliedsstaat mit der jeweiligen nationalen Zulassungsbehörde ab.

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 folgende zusätzliche Anforderungen gestellt:

Um zusätzliche Informationen bezüglich Sicherheit in der pädiatrischen Population zu erhalten, ist die Teilnahme am Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR) vorgesehen (siehe Abschnitt 3.4.4).

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 zuletzt genehmigten Antrag auf die Indikationserweiterung für die im vorliegenden Nutzendossier betrachtete Indikation wurde der EMA die Version 18.5 des RMP eingereicht.

Im finalen CHMP extension of indication variation assessment report zu dieser Indikationserweiterung vom 14.12.2017 werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [3]:

Wichtige identifizierte Risiken sind immunvermittelte gastrointestinale, hepatische, hautbezogene, neurologische, endokrine und andere immunvermittelte Nebenwirkungen sowie schwere infusionsbedingte Reaktionen.

Als wichtige potentielle Risiken werden Immunogenität und schwere Reaktionen der Haut durch gleichzeitigen oder sequentiellen (jegliche Reihenfolgen) Einsatz von Ipilimumab und Vemurafenib oder PD-1/PD-L1 Hemmern genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden Daten bezüglich Reproduktion und Laktation, Langzeitdaten bezüglich Sicherheit zu Kindern und Jugendlichen > 12 Jahren, Daten nach ethnischer Zugehörigkeit, potentielle pharmakodynamische Interaktionen mit systemischen Immunsuppressiva, Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion, Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, Patienten mit Automimmunerkrankungen und Langzeitsicherheit aufgeführt [3].

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studien CA184-143, CA184-332 und CA184-338 sowie neu die Teilnahme am DMTR vor. Die Studie CA184-143 ist vorgesehen, um die Häufigkeit und Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen zu beurteilen. Damit wird die Sicherheit im Anschluss an die Vermarktung untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2018 eingereicht werden. Die Studien CA184-332 und CA184-338 haben zum Ziel, Ergebnisse zu Patienten, die die Dosierung 3mg/kg in der Erstlinientherapie erhalten, zu liefern. Damit soll die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen untersucht werden. Die finalen Studienberichte wurden im Dezember 2017 unter Einhaltung des vorgesehenen Zeitplans eingereicht. Die Teilnahme am DMTR ist vorgesehen, um zusätzliche Informationen bezüglich Sicherheit in der pädiatrischen Population zu erhalten. Es sollen die Bedenken in Bezug auf die langfristige Sicherheit bei jugendlichen Patienten >12 Jahren adressiert werden. Die Synopse zum DMTR soll für das 1. Quartal 2018 vorliegen, die Registrierung der Patienten soll im 4. Quartal 2018 beginnen. Interimsdaten zur Sicherheit werden im Rahmen der PSURs berichtet. Der finale Studienbericht ist für das 4. Quartal 2028 vorgesehen. [3].

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ist auf der Auffassung, dass der vorgesehene Risk-Management-Plan ausreichend ist [3].

Tabelle 3-Y: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	**Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten**	**Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten**
Identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (gastrointestinal, hepatisch, hautbezogen, neurologisch, endokrin und andere)	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Zusätzlicher Risikominimisierungsplan um sicherzustellen, dass medizinische Fachkräfte über relevante immunvermittelte Nebenwirkungen und deren Behandlung informiert sind. Bereitstellung von Hilfmitteln für medizinische Fachkräfte zur Aufklärung von Patienten
Schwere infusionsbedingte Reaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8	nicht zutreffend
Potentielle Risiken		
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 5.1	nicht zutreffend
Hautreaktionen durch Überempfindlichkeit nach konsekutiver Anwendung von Ipilimumab und Vemurafenib oder PD-1/PD-L1 Hemmer (in jeglicher Reihenfolge), oder wenn Ipilimumab und einer dieser Wirkstoffe kombiniert werden	Fachinformation Abschnitt 4.4	nicht zutreffend
Fehlende Informationen		
Reproduktion und Laktation	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3	nicht zutreffend
Langzeitdaten bezüglich Sicherheit zu Kindern und Jugendlichen > 12 Jahren	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2	nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten	Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten
Daten nach ethnischer Zugehörigkeit	Fachinformation Abschnitt 5.2	nicht zutreffend
Potentielle pharmakodynamische Interaktionen mit systemischen Immunsuppressiva	Fachinformation Abschnitt 4.5	nicht zutreffend
Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2	nicht zutreffend
Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion	Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.1	nicht zutreffend
Patienten mit Automimmunerkrankungen	Fachinformation Abschnitt 4.4	nicht zutreffend
Langzeitsicherheit	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Quelle: CHMP extension of indication variation assessment report vom 14.12.2017 [3]

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 [2] übernommen.

Die Anforderungen bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von B-MS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für medizinische Fachkräfte [4], eine Patientenbroschüre [5] und eine Patientenkarte [6] erstellt wurden.

Die **Informationsbroschüre für medizinische Fachkräfte** von Ipilimumab [3] „Informationen zur Risiko-Minimierung für medizinische Fachkräfte - Leitfaden für die Anwendung“ ist für die Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Ipilimumab und der adäquaten Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen relevant. Diese Broschüre beinhaltet u.a. einen Leitfaden für die Verschreibung von Ipilimumab, eine Checkliste für den ersten bzw. alle nachfolgenden Patientenbesuche und Angaben zu den Symptomen und empfohlenen Behandlungsmodifikationen bei im Rahmen der Behandlung gegebenenfalls auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

In der Informationsbroschüre für medizinische Fachkräfte werden zusammenfassend folgende wichtige Informationen beschrieben:

- „Ipilimumab erhöht das Risiko schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen, einschließlich Kolitis, Hepatitis, Entzündung der Haut, neurologischer Nebenwirkungen, Endokrinopathien, Entzündung der Augen und anderer immunvermittelter Nebenwirkungen. Diese können auch mehrerer Monate nach der letzten Dosis Ipilimumab auftreten.

- Ein frühes Erkennen und Behandeln der immunvermittelten Nebenwirkungen sind wichtig, um lebensbedrohliche Komplikationen zu minimieren.

- Vermutete Nebenwirkungen müssen umgehend untersucht werden, um infektiöse oder andere alternative Ursachen auszuschließen.

- Je nach Schweregrad der Symptome sollte Ipilimumab aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden und eine systemische, hoch-dosierte Kortikosteroidtherapie kann erforderlich sein.

- Patienten müssen über die Symptome dieser immunvermittelten Nebenwirkungen informiert werden und die Notwendigkeit, diese sofort dem behandelnden Arzt mitzuteilen. Aus diesem Grund gibt es die Patientenbroschüre und die Patientenkarte.

- Den Patienten sollte geraten werden, die Patientenkarte immer bei sich zu haben und sie bei allen medizinischen Behandlungen dem Fachpersonal vorzulegen.“ [4]

Die Informationsbroschüre für Patienten „Ihr Wegweiser zur Therapie mit Yervoy® (Ipilimumab)“ [5], welche durch die **Informationsbroschüre für medizinische Fachkräfte** [4] eingeführt wird, enthält wichtige Informationen zur Therapie mit Ipilimumab für den Patienten. Es finden sich in dieser Broschüre die Kontaktdaten des behandelnden Arztes, eine Auflistung, was den Patienten im Rahmen der Behandlung erwartet und die Beschreibung der wichtigsten Nebenwirkungen. Es wird darauf hingewiesen, dass beim Auftreten, Andauern oder bei Verschlimmerung der beschriebenen oder anderer Symptome sofort der Arzt zu kontaktieren ist und dass Nebenwirkungen in der Regel innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen auftreten, aber auch verzögert – Wochen oder Monate- nach der letzten Anwendung auftreten können [5].

Des Weiteren enthält die Informationsbroschüre für Patienten eine **Patientenkarte** [6], die vom Patienten immer mit sich geführt werden soll und die beispielsweise bei Nichtverfügbarkeit des behandelnden Arztes oder bei Arztbesuchen im Urlaub dem jeweils kontaktierten Arzt vorzulegen ist. Die Patientenkarte enthält die Kontaktdaten des behandelnden Arztes, den Hinweis, bei Auftreten der in der Patientenkarte beschriebenen oder anderen Symptomen sofort den behandelnden Arzt zu kontaktieren und wichtige Informationen für medizinisches Fachpersonal.

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 Produktinformation [2] und der finale CHMP extension of indication variation assessment report vom 14.12.2017 [3]. Des Weiteren wurden die Informationsbroschüre für behandelnde Ärzte [4], die Patientenbroschüre [5] sowie die Patientenkarte [6] herangezogen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.4.7 referenziert.

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 YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2018. 2018. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 29.01.2018.

2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Produktinformation YERVOY; 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 Januar 2018. 2018. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf. Aufgerufen am: 13.02.2018.

3. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Yervoy. International non-proprietary name: ipilimumab. 14 December 2017. Procedure No. EMEA/H/C/002213/II/0044. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.

4. Bristol-Myers Squibb. YERVOY®, Informationen zur Risiko-Minimierung für Medizinische Fachkräfte, Leitfaden für die Anwendung; RMP-Broschüre für Ärzte; Stand: Februar 2018. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2018.

5. Bristol-Myers Squibb. YERVOY®, Informationsbroschüre für Patienten; Stand: Februar 2018. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2018.

6. Bristol-Myers Squibb. YERVOY®, Patientenkarte; Stand: Februar 2018. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2018.