

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 I

*Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknoten-
beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger
Resektion bei Erwachsenen*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Verzeichnis eigener Tabellen	4
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	8
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	11
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
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).....	60
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	61

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43 (AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2014.	13
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2004-2014.....	15
Abbildung 3-3: Neuerkrankungen an malignem Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2003 bis 2014.....	18

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Stadieneinteilung des malignen Melanoms entsprechend Version 7 des AJCC	3
Tabelle 3-B: Stadieneinteilung des malignen Melanoms entsprechend Version 8 des AJCC	4
Tabelle 3-C: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (AJCC-Stadien I bis IV) nach Geschlecht und Altersgruppen. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2014, RKI	15
Tabelle 3-D: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2014, GEKID	18
Tabelle 3-E: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2023, eigene Berechnung auf Basis der GEKID-Daten.....	19
Tabelle 3-F: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2014, RKI.....	20
Tabelle 3-G: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2023, eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten	21
Tabelle 3-H: Gegenüberstellung der Varianten zur Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) bei Männern und Frauen zusammen für die Jahre 2019 bis 2023, eigene Berechnungen auf Basis von GEKID- und RKI-Daten	21
Tabelle 3-I: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2014, RKI	22
Tabelle 3-J: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2023, eigene Berechnung auf Basis von RKI-Daten	23
Tabelle 3-K: Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2014 auf Basis von GEKID-Daten	26
Tabelle 3-L: AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. und Zentrum für Dermatookologie Tübingen, Daten für die Jahre 2002 bis 2011 und 2003 bis 2012.....	27
Tabelle 3-M: Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom (SEER17) und Daten vom Tumorregister München (Jahre 1998 bis 2012) und vom Zentrum für Dermatookologie Tübingen (ZDO) (Jahre 2003 bis 2012).....	28
Tabelle 3-N: Herleitung der Anzahl von Erwachsenen mit neu-diagnostiziertem resezierbarem Melanom in den Stadien III und IV	30
Tabelle 3-O: Schätzung der jährlichen Anzahl von prävalenten resezierbaren Erwachsenen mit Übergang zu Stadium III, bei denen die Erstdiagnose des Melanoms im Stadium I oder II gestellt wurde	32

Tabelle 3-P: Schätzung der Anzahl von prävalenten Erwachsenen in Stadium III, die einen Rückfall erleiden.....	33
Tabelle 3-Q: Schätzung der Anzahl von prävalenten Erwachsenen in Stadium III, die einen Rückfall erleiden und bei denen eine Resektion möglich ist.....	34
Tabelle 3-R: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels, Sonstige GKV-Leistungen.....	53
Tabelle 3-S: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für die Interferontherapie	55
Tabelle 3-T: Kosten der Interferontherapie.....	56
Tabelle 3-U: Kosten der Interferontherapie, Sonstige GKV-Leistungen.....	57
Tabelle V: Jahrestherapiekosten für die GKV für die Interferontherapie (pro Patient und insgesamt).....	62
Tabelle 3-W: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter adjuvanter Therapie mit Nivolumab.....	64
Tabelle 3-X: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....	89

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
B-MS	Bristol-Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food und Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantationen
I.E.	Internationale Einheit
IU	International Unit
LDH	Lactatdehydrogenase
M	Metastase
mMEL	Malignes Melanom

Abkürzung	Bedeutung
N	Lymphknoten
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NED	No Evidence of Disease
PIP	Paediatric investigation plan
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
pT	Primärtumor
RKI	Robert Koch-Institut
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
T	Tumor
US	US-amerikanisch
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organization
ZDO	Zentrum für Dermatoonkologie
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
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) ist „Beobachtendes Abwarten“.

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Frage der ZVT fand am 2. März 2017 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin statt und wurde unter der Vorgangsnummer 206-B-199 dokumentiert [1].

Das Beratungsgespräch bezog sich auf die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Ipilimumab im damals geplanten Anwendungsgebiet der adjuvanten Therapie bei erwachsenen Patienten mit malignem Melanom im Stadium III oder IV, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maße rezidivgefährdet sind. Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA die ZVT „beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Für Nivolumab wurde eine Zulassung zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen erteilt. Dieses Anwendungsgebiet entspricht exakt dem für Ipilimumab geplanten Anwendungsgebiet, da eine Lymphknotenbeteiligung durch das Stadium III, die Metastasierung durch das Stadium IV beschrieben wird [2, 3]. Dass die Beschreibung des Anwendungsgebiets für Nivolumab nicht den Hinweis auf die hohe Rezidivgefährdung umfasst, ist in Bezug auf die ZVT von zu vernachlässigender Bedeutung, denn auch bei geringer Rezidivgefährdung würden Patienten mit Melanom im Stadium III oder IV nach Komplettresektion ebenfalls einer umfassenden Nachsorge zugeführt, die dem „beobachtenden Abwarten“ entspricht [3].

Es wurde in Bezug auf die ZVT für Nivolumab kein weiteres Beratungsgespräch mit dem G-BA beantragt, zumal auch zwischenzeitlich keine neuen Therapien für die adjuvante Therapie des malignen Melanoms zugelassen wurden.

Die Argumentation des G-BA im durchgeführten Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-199) lässt den Schluss zu, dass auch für das zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab derzeit keine andere ZVT als „beobachtendes Abwarten“ in Frage kommt [1]:

- Als Arzneimittel ist bislang nur Interferon alpha-2b für die adjuvante Therapie bei Patienten mit Melanom zugelassen, nämlich für Patienten, die nach einem operativen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maße rezidivgefährdet sind. Es liegen Studien für Patienten im Stadium III vor. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte in Metaanalysen nicht gezeigt werden, und es besteht ein Toxizitätsproblem. Zwar soll Patienten eine solche Therapie angeboten werden, doch aufgrund der schwachen Datenlage kann dies nicht als klare Therapieempfehlung angesehen werden. Für Patienten im Stadium IV mit R0-Resektion liegen keine Daten vor, sodass für diese Patienten ebenfalls keine Empfehlung für Interferon alpha vorliegt.
- Prinzipiell kann im geplanten Anwendungsgebiet auch eine Radiotherapie in Betracht gezogen werden, um den Tumor lokal zu kontrollieren. Die Entscheidung für diese Option muss patientenindividuell abhängig von Rezidivrisiko und möglichen Nebenwirkungen abgewogen werden. Es liegen für die adjuvante Radiotherapie keine Daten vor, mit denen ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben belegt werden könnte.
- Somit lässt sich aus der zugrunde liegenden Evidenz für Patienten im geplanten Anwendungsgebiet keine Standardtherapie ableiten. Für die genannten möglichen Therapieoptionen ist bekannt, dass sie das Gesamtüberleben nicht verlängern, aber ein hohes Toxizitätspotenzial haben.

Aus diesen Gründen hat der G-BA für Ipilimumab im seinerzeit geplanten Anwendungsgebiet als ZVT „beobachtendes Abwarten“ bestimmt. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass er für Nivolumab im aktuell zugelassenen Anwendungsgebiet zu einem anderen Ergebnis kommen würde.

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.

entfällt

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen im Abschnitt 3.1 wurden im Wesentlichen der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-199) entnommen. Die weiteren herangezogenen Quellen wurden ergänzend per Handsuche ermittelt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-199. Ipilimumab zur Behandlung des malignen Melanoms. 23. März 2017.
2. 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 Cancer J Clin. 2017;67(6):472-92.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.1. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. Juli 2018. Adresse: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.1.pdf. Aufgerufen am: 09.08.2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten.

Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Ursachen der Entstehung des malignen Melanoms und natürlicher Krankheitsverlauf

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

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

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

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

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

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

Klassifizierung des malignen Melanoms

Entsprechend der 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 [13].

Insbesondere Tumordicke, Tumorulzeration und Ausmaß der Metastasierung sind prognostische Faktoren für den Verlauf der Erkrankung [14-16], die in die Stadieneinteilung

von malignen Melanomen (TNM-Klassifikation) und darauf basierend auch in die international akzeptierte Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eingang gefunden haben. In Tabelle 3-A ist die bis Ende 2017 gültige AJCC-Klassifikation in der Version 7 von 2009 nach Balch et al. 2009 [14] dargestellt, wie sie auch in der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ aufgeführt ist [17]. Die neue, 8. Auflage der AJCC-Klassifikation ist seit dem 01.01.2018 in den USA gültig [18].

Tabelle 3-A: Stadieneinteilung des malignen Melanoms entsprechend Version 7 des AJCC

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	keine	keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate / mm ² ≥ 1	keine	keine
	1,01 – 2,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIA	1,01 – 2,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	2,01 – 4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIB	2,01 – 4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
IIIA	jede Tumordicke, keine Ulzeration	mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	keine
IIIB	jede Tumordicke mit Ulzeration	mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	keine, aber Satelliten- und/oder In-transit- Metastasen	keine
IIIC	jede Tumordicke mit Ulzeration	bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit- Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	keine
	jede Tumordicke ± Ulzeration	4 oder mehr makroskopische nodale Meta- stasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	keine
IV			Fernmetastasen

Quelle: AWMF et al. 2016 [17] als deutsche Übersetzung der AJCC-Klassifikation von 2009 [14]

Tabelle 3-B: Stadieneinteilung des malignen Melanoms entsprechend Version 8 des AJCC

Stadium	Dicke und Ulzeration Primärtumor (T)	Befall tumorbezogener regionärer Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)	Unterschied Version 8 vs. 7
0	In situ	keine	keine	kein
IA	< 0,8 mm, keine Ulzeration	keine	keine	bis <0,8 mm Dicke T auch mit Ulzeration
IA	< 0,8 mm mit Ulzeration	keine	keine	
IB	> 1,0 - 2,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine	Mitoserate unerheblich
IIA	> 1,0 - 2,0 mm mit Ulzeration	keine	keine	kein
IIA	> 2,0 - 4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine	kein
IIB	> 2,0 - 4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine	kein
IIB	>4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine	kein
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine	kein
IIIA	< 1 mm unabhängig von Ulzeration oder > 1,0 - 2,0 mm ohne Ulzeration	bis zu 3 klinisch okkult	keine	T max. 2 mm dick
IIIB	kein Anzeichen für Primärtumor	1 klinisch nachgewiesen* bzw. 0 bei Mikrosatelliten-, Satelliten- oder In-transit-Metastasen	keine	Tumordicke differenzierter; makroskopischer Nachweis von Lymphknotenbeteiligung ersetzt durch klinischen Nachweis; T0 mit Lymphknotenbeteiligung bisher nicht klassifiziert
IIIB	< 1 mm unabhängig von Ulzeration oder > 1,0 - 2,0 mm ohne Ulzeration	bis zu 3 klinisch nachgewiesen bzw. 0 bei Mikrosatelliten-, Satelliten- oder In-transit-Metastasen	keine	
IIIB	> 1,0 - 2,0 mm mit Ulzeration oder > 2,0 - 4,0 mm ohne Ulzeration	mind. 1 klinisch okkult, bis zu 3 klinisch nachgewiesen	keine	
IIIC	kein Anzeichen für Primärtumor	mind. 2 oder 3 betroffen und davon 1 klinisch nachgewiesen oder jede Anzahl verbackener Lymphknoten, auch mit Mikrosatelliten-, Satelliten- oder In-transit-Metastasen	keine	Tumordicke und Lymphknotenbeteiligung deutlich differenzierter; T0 mit Lymphknotenbeteiligung
IIIC	bis 2,0 mm unabhängig von Ulzeration und bis	mindestens 4 oder jede Anzahl verbackener Lymphknoten; mind. 1 bei Mikrosatelliten-, Satelliten- oder In-transit-Metastasen	keine	

Stadium	Dicke und Ulzeration Primärtumor (T)	Befall tumorbezogener regionärer Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)	Unterschied Version 8 vs. 7
	zu 4,0 mm ohne Ulzeration			bisher nicht klassifiziert
IIIC	> 2,0 - 4,0 mm mit Ulzeration oder > 4,0 mm ohne Ulzeration	jede Art der regionären Lymphknotenbeteiligung	keine	
IIIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	bis zu 3 insgesamt, davon mind. 1 klinisch nachgewiesen, aber keine Mikrosatelliten-, Satelliten- oder In-Transit-Metastasen; 1 bei Mikrosatelliten, Satelliten oder In-transit-Metastasen	keine	
IIID	> 4,0 mm mit Ulzeration	mindestens 4 oder jede Anzahl verbackener Lymphknoten, aber keine Mikrosatelliten-, Satelliten- oder In-Transit-Metastasen; 2 bei jeder Anzahl von Mikrosatelliten-, Satelliten- oder In-transit-Metastasen	keine	neu
IV	jede Ausprägung	jede Ausprägung	Fernmetastasen	kein
* Klinisch nachgewiesen = identifiziert durch klinische, radiologische oder Ultraschalluntersuchung und üblicher-, aber nicht notwendigerweise durch Biopsie bestätigt Quelle: [19]				

Kennzeichnend für das Stadium III ist die Lymphknotenbeteiligung. Das 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 nach der Version 7 der AJCC-Stadieneinteilung in die Stadien IIIA, IIIB und IIIC unterteilt (Tabelle 3-A). Die Version 8 der AJCC-Stadieneinteilung differenziert stärker nach der Tumordicke und definiert zusätzlich das Stadium IIID (Tabelle 3-B). Ulzerierte Melanome zeichnen sich durch ein größeres Metastasierungsrisiko aus [15, 19].

Bis einschließlich Stadium III sind alle Stadien des Melanoms dadurch gekennzeichnet, dass keine Fernmetastasen festgestellt wurden (M0). Stadium IV ist allein durch die Fernmetastasierung des Tumors gekennzeichnet (M1). Nach den Vorgaben des AJCC wird bei Fernmetastasen wegen der schlechten Prognose auf eine weitere Unterteilung des Stadiums IV verzichtet, allerdings wird entsprechend der M-Klassifikation sowohl in Version 7 als auch in Version 8 der AJCC-Stadieneinteilung gemäß der Lokalisation der Metastasen unterschieden nach M1a bei Fernmetastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten sowie M1b bei Lungenmetastasen. Die Version 7 weist alle weiteren Lokalisationen der Kategorie M1c zu. Die Version 8 differenziert nach Kategorie M1c für alle viszerale Fernmetastasen, die nicht im ZNS lokalisiert sind, sowie nach Kategorie M1d, sofern mindestens eine Fernmetastase im ZNS nachweisbar ist, unabhängig von der Lokalisation weiterer nachweisbarer Fernmetastasen [19].

Für die Population, die der Datenbank der AJCC zur Analyse von Prognosefaktoren zugrunde liegt, wurden Überlebensraten für die verschiedenen Stadien berechnet. Die Version 7 nennt eine 10-Jahresüberlebensrate von 93 % für Stadium IA und von 39 % für Stadium IIC [14]. Für die Version 8 werden dagegen 10-Jahres-Überlebensraten von 98 % für Stadium IA und 75 % für Stadium IIC berichtet [19]. Ursache für den erheblichen Unterschied bei Patienten des Stadiums IIC ist, dass für die Analyse zur Version 8 nur Patienten berücksichtigt wurden, bei denen eine Wächterlymphknoten-Biopsie gezeigt hatte, dass tatsächlich keine Lymphknotenbeteiligung vorlag [19]. Die 5-Jahres-Überlebensraten für die Stadien IIIA, IIIB und IIIC betragen in den Analysen zur Version 7 78 %, 59 % bzw. 40 % [14]. Die Analysen zur Version 8 liefern für die Stadien IIIA, IIIB und IIIC entsprechende Raten von 93 %, 83 % bzw. 69 % sowie von 24 % für das neu definierte Stadium IIID [19].

Hinsichtlich der 1-Jahres-Überlebensrate haben Patienten mit bereits metastasierter Erkrankung im Stadium M1a die bessere Prognose, während Patienten im Stadium M1c die schlechteste Prognose aufweisen. Die 1-Jahres-Überlebensrate bei 7972 Patienten im Stadium IV betrug 62 % in der Kategorie M1a, 53 % in der Kategorie M1b und 33 % in der Kategorie M1c [14]. Eine Meta-Analyse ermittelte für Patienten im Stadium IV eine 1-Jahres-Überlebensrate von 25 % [7]. Die Überlebensunterschiede zwischen den verschiedenen M-Kategorien des Stadiums VI werden häufig als Stratifizierungsmerkmal in klinischen Studien verwendet [14].

Weitere Prognosefaktoren sind bspw. Geschlecht und Alter: Frauen weisen eine bessere Prognose auf als Männer, wobei dieser Unterschied im Alter über 60 Jahre abnimmt, und jüngere Patienten haben eine bessere Prognose als ältere Patienten [14]. Ferner hat sich auch der Lactatdehydrogenase (LDH)-Spiegel im Serum als Prognosefaktor erwiesen. Entsprechend der 7. Version der AJCC-Stadieneinteilung erfolgt bei LDH-Erhöhung im Stadium IV stets eine Einstufung in den Schweregrad M1c [14]. Patienten mit Metastasen in Hirn und Leber weisen ebenfalls eine schlechtere Prognose auf [14]. Diese wurden nach der AJCC-Klassifikation Version 7 dem Schweregrad M1c zugeordnet [14], nach der aktuellen 8. Version der AJCC-Klassifikation werden Patienten mit Metastasen in der Leber weiterhin dem Schweregrad M1c zugeordnet, Patienten mit Hirnmetastasen dem Stadium M1d [19]. Die aktuelle AJCC-Stadieneinteilung (Version 8) sieht für jedes der Stadien M1a bis M1d eine zusätzliche Differenzierung abhängig vom LDH-Spiegel vor: Ist dieser nicht erhöht, wird dies durch eine „(0)“ angezeigt (bspw. M1a(0)), während eine „(1)“ (bspw. M1a(1)) auf erhöhte LDH-Spiegel hinweist [19].

Charakterisierung der Zielpopulation

OPDIVO® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert [20].

Im vorliegenden Dossier erfolgt ausschließlich die Nutzenbewertung für Patienten, bei denen nach chirurgischer Intervention eine adjuvante Therapie durchgeführt wird. Somit lautet die Zielpopulation:

Erwachsene Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung, bei denen nach vollständiger Resektion eine adjuvante Therapie indiziert ist.

Definition des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung, bei dem nach vollständiger Resektion eine adjuvante Therapie indiziert ist

Das Anwendungsgebiet des „Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung, bei dem nach vollständiger Resektion eine adjuvante Therapie indiziert ist“ lässt sich in Bezug auf das Erkrankungsstadium des Melanoms durch die AJCC-Stadieneinteilung nur teilweise beschreiben – und das unabhängig davon, ob Version 7 oder 8 herangezogen wird. Dabei entspricht eine Lymphknotenbeteiligung dem Stadium III und eine Metastasierung dem Stadium IV.

Die weitere Definition des Anwendungsgebietes bezieht jedoch klinisch-therapeutische Aspekte ein: Für Patienten mit malignem Melanom ist im Sinne eines kurativen Ansatzes in allen Stadien das primäre therapeutische Ziel eine R0-Resektion, d.h. eine Entfernung des Tumors im Gesunden. Ob dies prinzipiell möglich ist, wird im Vorfeld des operativen Eingriffs durch eine adäquate Ausbreitungsdiagnostik geklärt. Im Stadium III besteht in jedem Fall eine kurative Therapieintention, d. h., es wird immer eine Komplettresektion angestrebt. Abhängig von der Lokalisation und den anatomischen Gegebenheiten kann jedoch eine Komplettresektion ggf. nicht bei jedem Patienten umgesetzt werden. Im Stadium IV wird ebenfalls geprüft, ob prinzipiell eine Komplettresektion durchgeführt werden kann. Es wird für jeden Patienten individuell entschieden, ob die Resektion von Fernmetastasen in Betracht zu ziehen ist. Die Entscheidung hängt u. a. davon ab, ob eine R0-Resektion technisch machbar ist, von der Anzahl der Fernmetastasen, der Lokalisation sowie weiteren prognostischen Faktoren. Ob eine angestrebte R0-Resektion gelungen ist, kann sowohl bei Patienten im Stadium III als auch im Stadium IV erst nach dem Eingriff abschließend beurteilt werden, wenn die Ergebnisse der histopathologischen (feingeweblichen) Untersuchungen vorliegen. [17].

Für die Beurteilung der Indikation zur adjuvanten Therapie muss neben den o. g. Kriterien zu Stadium der Erkrankung, klinischen Befunden und therapeutischen Entscheidungen auch für jeden Patienten die Rezidivgefährdung berücksichtigt werden: Je höher diese ist, umso dringlicher wird im individuellen Fall eine adjuvante Therapie zu empfehlen sein. Hier kann die Stadieneinteilung nur einen gewissen Anhaltspunkt geben. Das Beispiel der Patienten mit Melanom im Stadium IIIA zeigt jedoch, dass sich hier je nach zugrunde liegender Definition der Stadien erhebliche Unterschiede in der Prognoseeinschätzung ergeben können: So wurde für diese Patientengruppe in der 7. Version der AJCC-Stadieneinteilung eine 5-Jahres-Überlebensrate von 78 % ermittelt [14], in der 8. Version jedoch von 93 % [19]. Dieser Unterschied dürfte hauptsächlich auf die veränderte Definition des Stadiums IIIA zurückzuführen sein.

Es ist zudem für einige Faktoren, die in der prognostischen Stadieneinteilung nicht unabhängig berücksichtigt werden, bekannt und wird für andere diskutiert, dass sie die Prognose ebenfalls beeinflussen könnten. So haben Frauen bis zum Alter von 60 Jahren gegenüber Männern einen Überlebensvorteil und mit zunehmendem Alter verschlechtert sich jedoch die Prognose.

Möglicherweise hat auch die ethnische Herkunft Einfluss auf die Prognose sowie die anatomische Lokalisation des Primärtumors. Zahlreiche weitere Faktoren werden diskutiert, darunter bspw. auch genetische Tumormarker [21].

Schließlich werden auch Wirksamkeit und Verträglichkeit der verfügbaren Therapien bei der Entscheidung für eine adjuvante Therapie eine Rolle spielen: So wurde bspw. bisher die Anwendung von Interferon aufgrund der schlechten Verträglichkeit nur zurückhaltend empfohlen [17, 22]. Mit der Verfügbarkeit von Therapien mit besserem Nutzen-Risiko-Profil ist zu erwarten, dass die adjuvanten Therapien häufiger als bisher eingesetzt werden.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Indikation zur adjuvanten Therapie beim individuellen Patienten nicht allein entsprechend einem bestimmten Krankheitsstadium gestellt wird, sondern auf Basis aller jeweils vorliegenden individuellen Befunde und verfügbarer Möglichkeiten beurteilt wird, wobei der jeweils aktuelle Stand des Wissens einzubeziehen ist.

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.

Therapeutische Optionen bei Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion und Indikation zur adjuvanten Therapie

Für Patienten, bei denen wegen eines Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung eine R0-Resektion durchgeführt wurde, gibt die aktuell gültige S3-Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Melanoms je nach Stadium unterschiedliche Empfehlungen zur Adjuvanz [17].

Für Patienten mit Fernmetastasen wird aufgrund fehlender Daten keine Empfehlung für eine adjuvante Therapie nach Metastasektomie gegeben.

Für Patienten mit lokoregionärer Lymphknotenbeteiligung wird empfohlen, nach der Resektion eine adjuvante Therapie zumindest anzubieten. Patienten im Stadium III soll demnach eine adjuvante Therapie mit Interferon angeboten werden. Zwar konnte in Studien ein kleiner, signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben und ein signifikanter Vorteil für das rezidivfreie Überleben gezeigt werden. Aber es ist unklar, welches der möglichen Dosierungsschemata (insbesondere Hochdosis- vs. Niedrigdosistherapie) vorteilhafter ist. Hinzu kommt das Risiko von Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität beeinträchtigen können. Die Leitlinie kommt daher zu dem Schluss, dass die Anwendung einer Interferontherapie mit den Patienten

besprochen und abgewogen werden sollte. Darüber hinaus empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie, dass Patienten im Stadium III eine adjuvante Therapie mit Ipilimumab angeboten werden kann. Damit sollte die Therapiemöglichkeit mit Ipilimumab den Patienten prinzipiell zugänglich gemacht werden, obwohl Ipilimumab für die adjuvante Therapie in Europa nicht zugelassen ist [17].

Zugelassen war bislang für die adjuvante Therapie des Melanoms ab Stadium III nur Interferon alfa-2b, das bei Patienten eingesetzt werden kann, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maße rezidivgefährdet sind [23].

Unter alleiniger Berücksichtigung der Zulassungssituation gab es also bisher für Patienten in Europa nach Komplettresektion eines Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung außerhalb klinischer Studien nur die Option einer Anwendung von Interferon alfa-2b als adjuvante Therapie. In den USA ist Ipilimumab seit 2015 für die adjuvante Therapie bei Patienten im Stadium III zugelassen [24]. Die Kombination Dabrafenib/Trametinib befindet sich aktuell in Europa im Zulassungsverfahren zur Anwendung bei Patienten im Stadium III nach Komplettresektion [25]. Eine Anwendung der Kombination kommt allerdings nur bei Melanomen mit einer BRAF-V600-Mutation in Frage.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Empfehlungen gab es für Patienten mit Fernmetastasierung bislang in Europa keine Therapieoption für die Adjuvanz, weder in der nationalen noch in der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO). Für Patienten mit Lymphknotenbeteiligung bestand zwar die Möglichkeit einer adjuvanten Interferon- bzw. Ipilimumabtherapie, allerdings mit den o. g. Einschränkungen [17, 26]. Daher war bisher die am weitesten verbreitete Therapieoption das „beobachtende Abwarten“.

Dies spiegelt auch die tatsächliche Situation wider: So fand eine Beobachtungsstudie, dass der Anteil von Patienten mit adjuvanter Therapie in Deutschland gering ist – wenn auch deutlich höher als im Vereinigten Königreich oder in Frankreich. An der Studie nahmen in Deutschland 164 Patienten mit Melanom teil, bei denen eine Erkrankung im Stadium IIIB/IIIC mit makroskopischer Lymphknotenbeteiligung diagnostiziert und eine Komplettresektion durchgeführt worden war [27]. Eine adjuvante Therapie erhielten 55 (33,5 %) der Patienten, davon 54 eine Interferontherapie. Eine Auswertung auf Basis von Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft kommt zu ähnlichen Ergebnissen [28]. Auch in dieser Analyse fanden sich nur 76 von 220 (34,5 %) Patienten im Stadium III, die eine adjuvante Interferontherapie erhielten. Von den 76 Patienten haben 48 die Therapie wieder abgebrochen, in 30 Fällen wegen Fortschreiten der Erkrankung, in 17 Fällen wegen Nebenwirkungen.

Die aktuelle US-amerikanische Leitlinie des NCCN nennt für die adjuvante Therapie zwar mehr Optionen als die deutsche bzw. europäische Leitlinie. Konkret sind dies die Biochemotherapie (eine Kombination aus Interferon, Interleukin 2 und Chemotherapie) sowie Immuncheckpoint-Inhibitoren (bspw. Ipilimumab, Nivolumab). Allerdings sind diese Möglichkeiten auch ganz klar als Optionen genannt und nicht als generelle Therapieempfehlungen zu verstehen [22].

Therapeutischer Bedarf bei Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion und Indikation zur adjuvanten Therapie

Die Prognose für Patienten mit Melanom bei Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung ist sehr variabel. Entsprechend der 7. Version der AJCC-Stadieneinteilung liegen die 5-Jahresüberlebensraten bei Lymphknotenbeteiligung (Stadium III) zwischen 40 und 78 % [14], entsprechend der 8. Version zwischen 24 und 93 % [19]. Eine weitere Analyse auf Basis der Datenbank, die der 7. Version zugrunde lag, kam für Patienten im Stadium III auf Überlebensraten zwischen 23 und 87 % abhängig davon, ob lediglich ein regionärer Lymphknoten von Mikrometastasen befallen und der Primärtumor nicht ulzeriert war (87 % 5-Jahresüberlebensrate) oder ein ulzerierter Primärtumor vorlag und mindestens 4 regionäre Lymphknoten makroskopisch befallen waren (23 % 5-Jahresüberlebensrate) [29]. Wenn bereits Fernmetastasen aufgetreten sind (Stadium IV), liegen die 1-Jahresüberlebensraten abhängig von der Lokalisation der Metastasen zwischen 33 und 62 % [14]. Die genannten Raten schließen allerdings Patienten ein, bei denen keine Komplettresektion durchgeführt wurde.

Eine Studie bei Patienten mit Lymphknotenbeteiligung und Komplettresektion, die teilweise eine adjuvante Interferontherapie erhielten, fand bei 62,9 % der Patienten ein Rezidiv innerhalb des Studienzeitraums von zwei Jahren. Von den insgesamt 558 Patienten verstarben 196 (35,1 %), davon 178 (31,9 %) an den Folgen des Melanoms [27]. Eine randomisierte klinische Studie zum Vergleich von Ipilimumab mit Placebo als adjuvante Therapie bei Patienten im Stadium III nach Komplettresektion fand in der Placebogruppe nach 3 Jahren ein rezidivfreies Überleben bei 34,8 % der Patienten [30]. In einer weiteren retrospektiven Studie wurden die Daten von 340 Patienten im Stadium III (entsprechend der 6. Version der AJCC-Stadieneinteilung) untersucht, die zunächst krankheitsfrei waren [31]. Innerhalb von 5 Jahren lag die Rate des rezidivfreien Überlebens für die Substadien IIIA, IIIB und IIIC bei 63, 32 bzw. 11 %.

Entsprechende Studien wurden auch bei Patienten mit Fernmetastasen und Komplettresektion durchgeführt. Eine randomisierte Studie mit 496 Patienten verglich den Einfluss einer adjuvanten Immuntherapie mit Placebo. Die Rezidivrate über die gesamte Dauer der Studie lag in der Placebogruppe bei 67 %, in der Verumgruppe bei 63 %, wobei die meisten Rezidive (84 %) innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Studie auftraten [32]. Über Patienten im Stadium IV nach Komplettresektion berichtet auch eine sehr viel kleinere prospektive Studie. Es wurden insgesamt 72 Patienten eingeschlossen, von denen 64 ein Melanom im Stadium IV hatten und bei denen die Komplettresektion durchgeführt wurde. Das mediane Follow-up betrug 5 Jahre. In dieser Zeit trat bei 58 der 64 Patienten ein Rezidiv auf, wobei die Zeit bis zum Rezidiv im Median bei 5 Monaten lag [33].

Die Beispiele zeigen, dass das Rezidivrisiko schon bei Patienten mit Lymphknotenbeteiligung hoch ist und bei Patienten mit Fernmetastasen noch stärker ausgeprägt ist.

Die aktuelle deutsche S3-Melanomleitlinie empfiehlt, dass Patienten mit lokoregionären Metastasen eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden sollte, die aber wegen des

hohen Toxizitätspotenzials abzuwägen sei. Für Patienten mit Fernmetastasen wird wegen der fehlenden Datenlage gar keine Empfehlung gegeben [17].

Auch die Melanom-Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) empfiehlt lediglich für Patienten im Stadium III, dass die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie geprüft und ab Stadium IIIb die Teilnahme an klinischen Studien unterstützt werden solle [26].

Die aktuelle US-amerikanische Leitlinie nennt verschiedene Optionen, darunter auch Nivolumab, das in den USA bereits für die adjuvante Therapie zugelassen ist [34].

Das hohe bis sehr hohe Rezidivrisiko bei Patienten nach Komplettresektion, die wegen eines Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Fernmetastasen durchgeführt wurde, konnte bisher mit den verfügbaren Möglichkeiten für eine adjuvante Therapie kaum vermindert werden. Die vollständige Resektion stellt per se einen kurativen Therapieansatz dar. Demzufolge besteht praktisch für alle Patienten mit Indikation für eine adjuvante Therapie der Bedarf für verbesserte Behandlungsmöglichkeiten. Nivolumab ist seit mehreren Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms und weiterer Tumorentitäten zugelassen. Aufgrund dieser umfangreichen Erfahrungen sowie der erteilten Zulassung für die adjuvante Therapie des Melanoms könnte Nivolumab diesen Bedarf decken. Dabei ist hervorzuheben, dass die Anwendung von Nivolumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus ist.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das maligne Melanom ist eine häufige Krebserkrankung in Deutschland und liegt bei Frauen mit einem prozentualen Anteil von 4,5 % und bei Männern mit 4,4 % jeweils an fünfter Stelle aller Krebsneuerkrankungen [8]. Bundesweite epidemiologische Daten zu Patienten in Deutschland mit malignem Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasen, bei denen eine Komplettresektion durchgeführt werden kann, liegen nicht vor.

Die zur Darstellung der Inzidenz und Prävalenz herangezogenen Datenquellen differenzieren zunächst nicht nach Krankheitsstadien oder Resezierbarkeit des Tumors. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen im Anwendungsgebiet zunächst auf die Erkrankung des malignen

Melanoms in der Gesamtheit. Die Prognose der Erkrankungshäufigkeit bis zum Jahr 2023 wird anschließend ebenfalls auf alle Patienten mit malignem Melanom bezogen.

Zur Berechnung der Zielpopulation werden im weiteren Verlauf zusätzlich recherchierte Datenquellen diskutiert und herangezogen, da sich die Zulassung von Nivolumab auf erwachsene Patienten mit malignem Melanom beschränkt, bei denen eine Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung festgestellt wurde und nach vollständiger Resektion des Tumors eine adjuvante Therapie durchgeführt werden soll.

Für epidemiologische Zwecke werden die diagnostizierten Melanomerkrankungen üblicherweise nach den AJCC-Stadien klassifiziert (s. Abschnitt 3.2.1). Da die Daten aller verwendeten Quellen vor dem 1. Januar 2018 erhoben wurden, liegt ihnen eine Stadieneinteilung nach AJCC Version 7 [14] oder ggf. noch früheren Versionen zugrunde.

Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland

Nach den aktuellen Auswertungen der Krebsregisterdaten, publiziert im Bericht „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI), erkrankten im Jahr 2014 in Deutschland 10 310 Frauen und 10 910 Männer (gesamt: 21 220 Personen) an einem malignen Melanom in allen Krankheitsstadien (AJCC-Stadien I bis IV; (ICD-10: C43) [8]. Dies entspricht einer jährlichen rohen Neuerkrankungsrate von 25,0 pro 100 000 für Frauen und 27,5 pro 100 000 für Männer. Unter der Annahme gleichbleibender Erkrankungsraten ab 2014 für beide Geschlechter (alle Altersgruppen) geht die Prognose für das Jahr 2018 von 10 500 Neuerkrankungen bei Frauen und von 11 400 Neuerkrankungen bei Männern (gesamt: 21 900 Personen) aus [8].

Hinzu kommen die In-situ-Melanome (ICD-10: D03). Hierbei handelt es sich um nicht-invasive Melanome, die daher auch nicht den Tumorstadien I bis IV zugerechnet werden (AJCC-Stadium 0). Über die Inzidenz von In-situ-Melanomen wird in den Publikationen von RKI und GEKID nicht berichtet [8].

In Deutschland lag das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2014 für Frauen bei 60 Jahren und für Männer bei 67 Jahren [8]. Die altersspezifischen jährlichen Neuerkrankungsraten nach Geschlecht sind in der Abbildung 3-1 dargestellt. Demnach steigt bei Frauen die Erkrankungsrate bis zu einem Alter von 65 bis 69 Jahren an, bei Männern bis zu einem Alter von 75 bis 79 Jahren, und bleibt dann jeweils stabil [35, 36]. Hervorzuheben ist der sehr steile Anstieg der Erkrankungsrate bei Männern zwischen 65 und 79 Jahren. Bei den unter 55-Jährigen ist die Erkrankungsrate bei Frauen etwas höher als bei Männern, ab einem Alter von 55 Jahren dagegen bei Männern höher als bei Frauen, wobei die Erkrankungsrate ab einem Alter von 65 Jahren bei Männern sogar deutlich höher ist als bei Frauen.

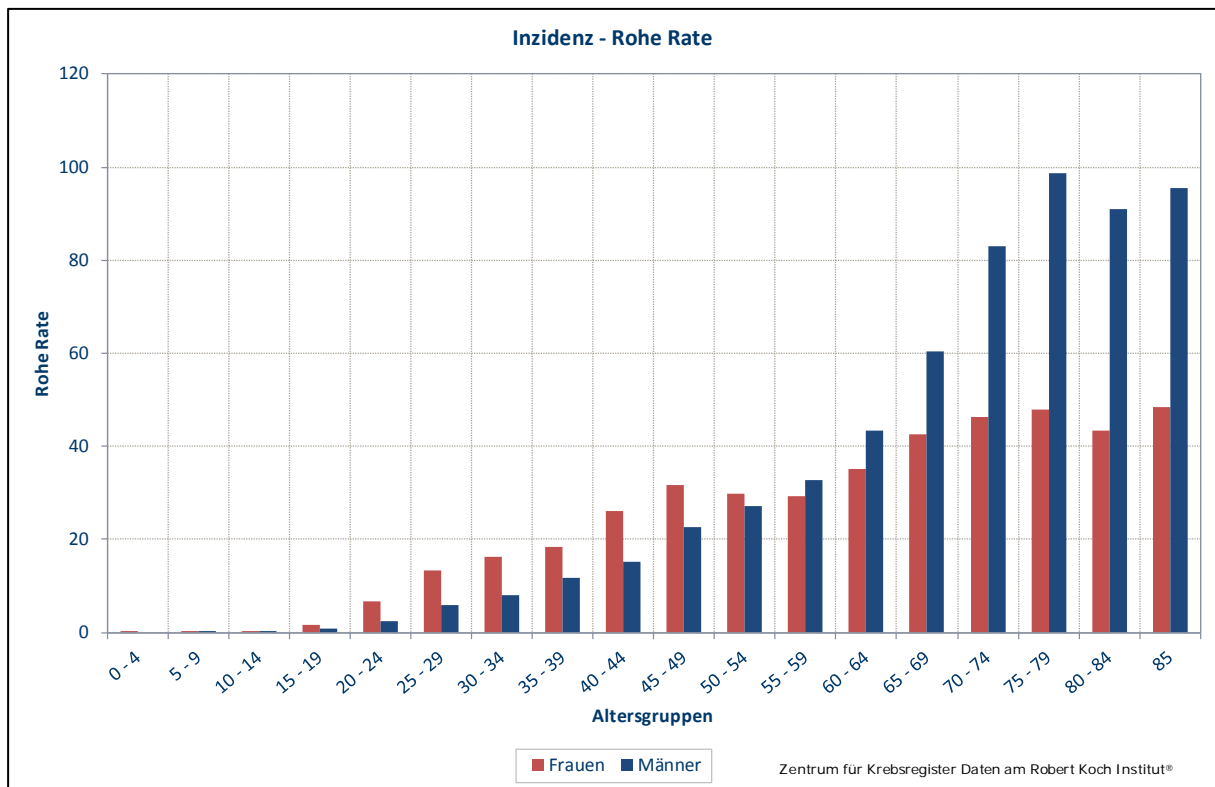


Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43 (AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2014.

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [36]

Während das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2000 noch bei 58 Jahren für Männer und 56 Jahren für Frauen lag, stieg es bis zum Jahr 2008 kontinuierlich auf 66 Jahre bei Männern und 60 Jahre bei Frauen [37-39]. In den Folgejahren waren nur geringfügige Änderungen zu beobachten: Bei den Männern lag das mittlere Erkrankungsalter in den Jahren 2009 bis 2011 wiederum bei 66 Jahren und in den Jahren 2012 bis 2014 bei 67 Jahren; bei den Frauen wurde für die Jahre 2010, 2011 und 2014 ein Anstieg auf 58, 59 und 60 Jahre beobachtet [8, 40, 41]. Insgesamt zeigte sich also in der Vergangenheit ein Trend zu einem steigenden mittleren Erkrankungsalter. Ob sich das mittlere Erkrankungsalter in den folgenden Jahren zumindest nicht weiter nach oben verschieben wird, bleibt abzuwarten.

Von 1980 bis 2004 stieg die absolute Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an malignem Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) altersstandardisiert nach Europastandard um etwa das Vierfache bei Frauen und etwa das Dreifache bei Männern an [42]. Die Auswertung der Jahre 2004 bis 2014 ergab einen Anstieg der Inzidenz für das maligne Melanom sowohl bei Frauen als auch bei Männern [43]. Allein im Jahr 2008 ist eine deutliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit um ca. 16 bis 25 % gegenüber dem Vorjahr zu verzeichnen, wobei die

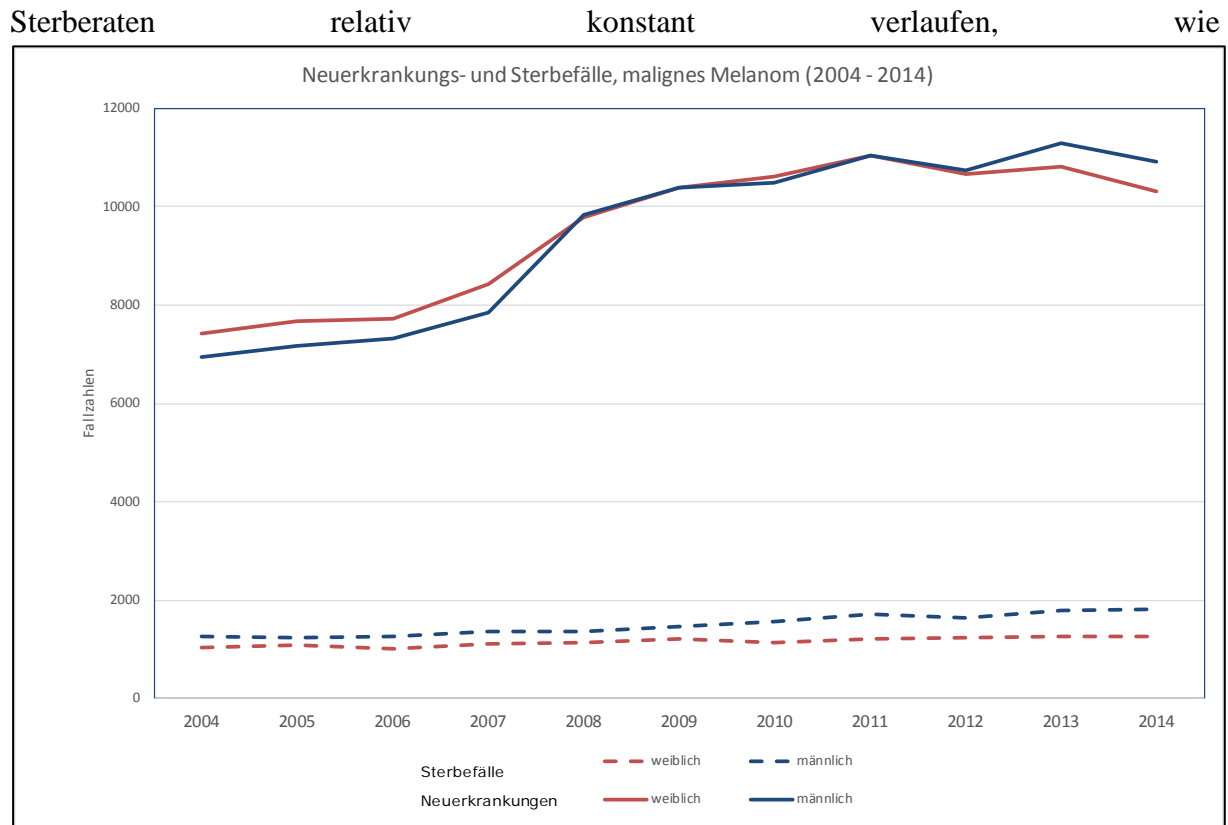


Abbildung 3-2 zu entnehmen ist [44, 45]. Der aktuelle Trend der durchschnittlichen jährlichen Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 2004 und 2014 zeigt einen Anstieg von 3,1 % bei Frauen und 3,4 % bei Männern [46]. Als Hauptursachen für den Anstieg der gemeldeten Inzidenz kann auf die zunehmende Belastung der Haut durch den Risikofaktor UV-Strahlen, insbesondere in der Kindheit und Jugend, sowie auf die verstärkte Aufmerksamkeit gegenüber verdächtigen Hautveränderungen sowohl bei der Bevölkerung als auch bei Ärzten zurückgeführt werden.

Zusätzlich haben seit 2008 gesetzlich krankenversicherte Personen ab dem 35. Lebensjahr alle 2 Jahre Anspruch auf eine ärztliche Untersuchung der Haut. Die sprunghaft gestiegene Anzahl der Neuerkrankungen, die im Jahr 2008 zu verzeichnen ist, kann als Folge der vermehrt gestellten Erstdiagnosen im Rahmen dieser Screeninguntersuchung interpretiert werden [8]. Intention des Hautkrebscreenings ist es, Patienten rechtzeitig in einem frühen Stadium der Erkrankung zu erkennen, damit diese eine kurative Therapie erhalten können. Auch wenn ein messbarer positiver Einfluss durch Aufklärung, Vorsorge und Früherkennung in den kommenden Jahren noch abzuwarten ist, darf angenommen werden, dass die Früherkennungsmaßnahmen dazu führen können, dass die Neudiagnose von Melanomen in einem bereits fortgeschrittenen, späten Stadium zukünftig abnehmen wird.

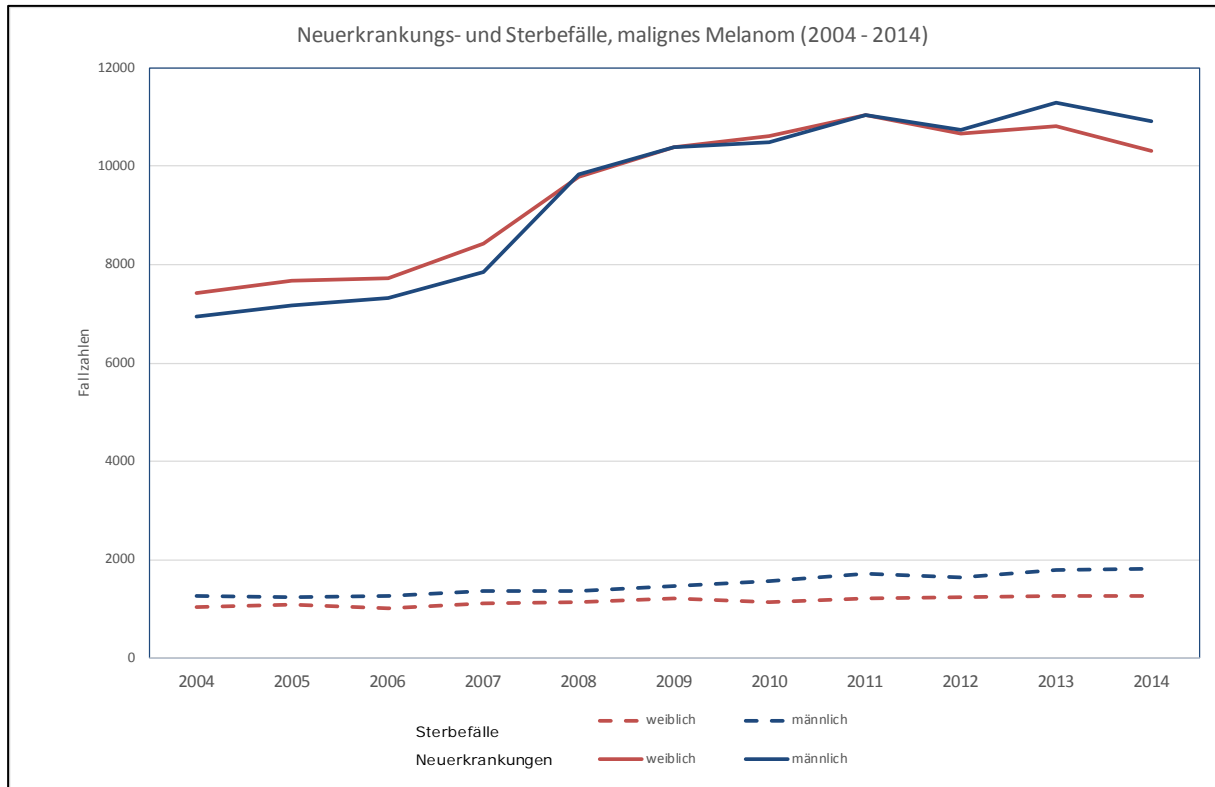


Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2004-2014.

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [44]

Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland

Die Recherche nach aktuellen Angaben zur Prävalenz des malignen Melanoms ergab für das Jahr 2014 eine 5-Jahres-Prävalenz von 49 000 Frauen und von 47 600 Männern (insgesamt 96 600 Personen) [8]. D. h. bei der angegebenen Anzahl von Frauen bzw. Männern war in den 5 vorausgegangenen Jahren ein malignes Melanom diagnostiziert worden (5-Jahres-Prävalenz), wobei die AJCC-Stadien I bis IV der Erkrankung berücksichtigt wurden [8].

Die nachstehende Tabelle 3-C weist für Deutschland verschiedene Periodenprävalenzen für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) aus [47].

Tabelle 3-C: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (AJCC-Stadien I bis IV) nach Geschlecht und Altersgruppen. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2014, RKI

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz	2-Jahres-Prävalenz	3-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
Frauen				
0 - 44	2155	4377	6412	10 423
45 - 54	2005	4075	6086	10 017

55 - 64	1750	3486	5195	8437
65 - 74	1987	3958	5834	9309
75+	2151	4334	6452	10 800
Gesamt	10 048	20 230	29 979	48 986
Männer				
0 - 44	1180	2359	3348	5367
45 - 54	1645	3225	4597	7110
55 - 64	1960	3818	5532	8661
65 - 74	2869	5679	8226	13 087
75+	2827	5715	8408	13 337
Gesamt	10 481	20 796	30 111	47 562
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [47]				

Ein Anstieg der Prävalenz in den letzten Jahren ist nach Darstellung des RKI mit der steigenden Inzidenz, der verbesserten Überlebensrate und demografischen Veränderungen begründbar [38, 42, 48]. Da die Inzidenz des malignen Melanoms bei etwa gleichbleibender Sterberate von 2004 bis 2014 anstieg (

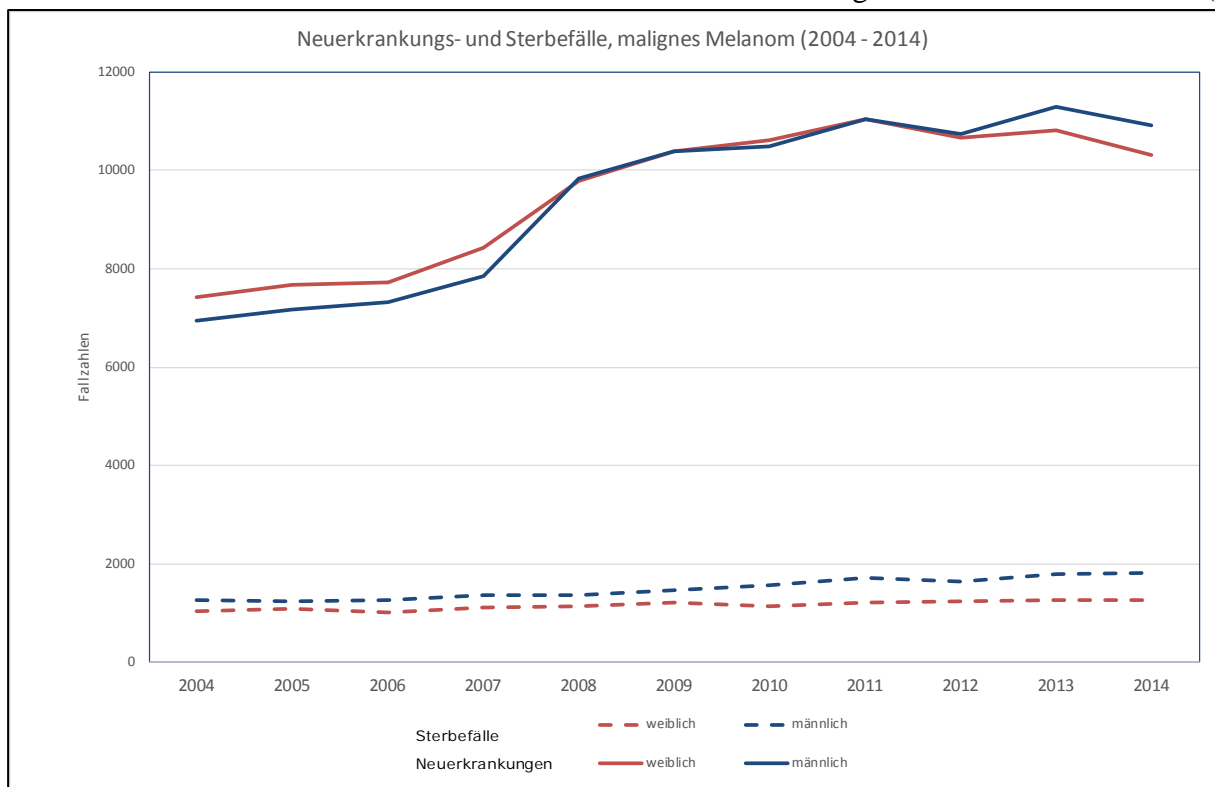


Abbildung 3-2), ist ebenso von einer steigenden Prävalenz des malignen Melanoms nach 2014 auszugehen. Denn die 5-Jahres-Prävalenz war von insgesamt 72 516 Personen im Jahr 2008 über insgesamt 78 391 Personen im Jahr 2009, insgesamt 83 978 Personen im Jahr 2010,

insgesamt 90 128 Personen im Jahr 2011, insgesamt 94 329 Personen im Jahr 2012 auf insgesamt 96 357 im Jahr 2013 und 96 548 im Jahr 2014 [49] angestiegen. Dies entspricht einem Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz um rund 33 % vom Jahr 2008 bis zum Jahr 2014.

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

Schätzung der Inzidenz und Prävalenz in den nächsten 5 Jahren

Wie oben beschrieben, konnten aktuelle Inzidenzangaben zum malignen Melanom in veröffentlichten Datenquellen des RKI und GEKID identifiziert werden. Diese Quellen stellen die Grundlage dar, um die Inzidenz für die nächsten 5 Jahre (2019 bis 2023) in einer eigenen Berechnung abzuschätzen. Die Daten des RKI und GEKID weichen leicht voneinander ab, weshalb die Inzidenz für die nächsten 5 Jahre im Folgenden mit beiden Datenquellen jeweils separat modelliert wird. Die Ergebnisse dieser beiden Varianten sind als Spannbreite (Untergrenze bzw. Obergrenze) für die Entwicklung der Inzidenz in den Jahren 2019 bis 2023 anzusehen, womit die Schätzung realistisch sein dürfte. Aus methodischer Sicht sind die Grundannahmen und die Vorgehensweisen nachfolgend beschrieben.

Inzidenzprognose, Variante 1: Daten GEKID

Die Basis für die Inzidenzberechnung der nächsten 5 Jahre in Variante 1 stellen die publizierten Fallzahlen für Deutschland (Neuerkrankungen) der GEKID (Stand der Datenbank: Juli 2017) für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) dar, getrennt nach Männern und Frauen (siehe Abbildung 3-3) [50]. Der Übersichtlichkeit halber sind zunächst die Inzidenzdaten aus den Jahren 2003 bis 2014 in einer Abbildung (Abbildung 3-3) visualisiert.

Abbildung 3-3 ist zu entnehmen, dass nach Einführung des Hautkrebscreenings im Jahr 2008 die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten sprunghaft zunahm und auch in den Jahren 2009 bis 2014 höher als in den Jahren vor 2008 lag.

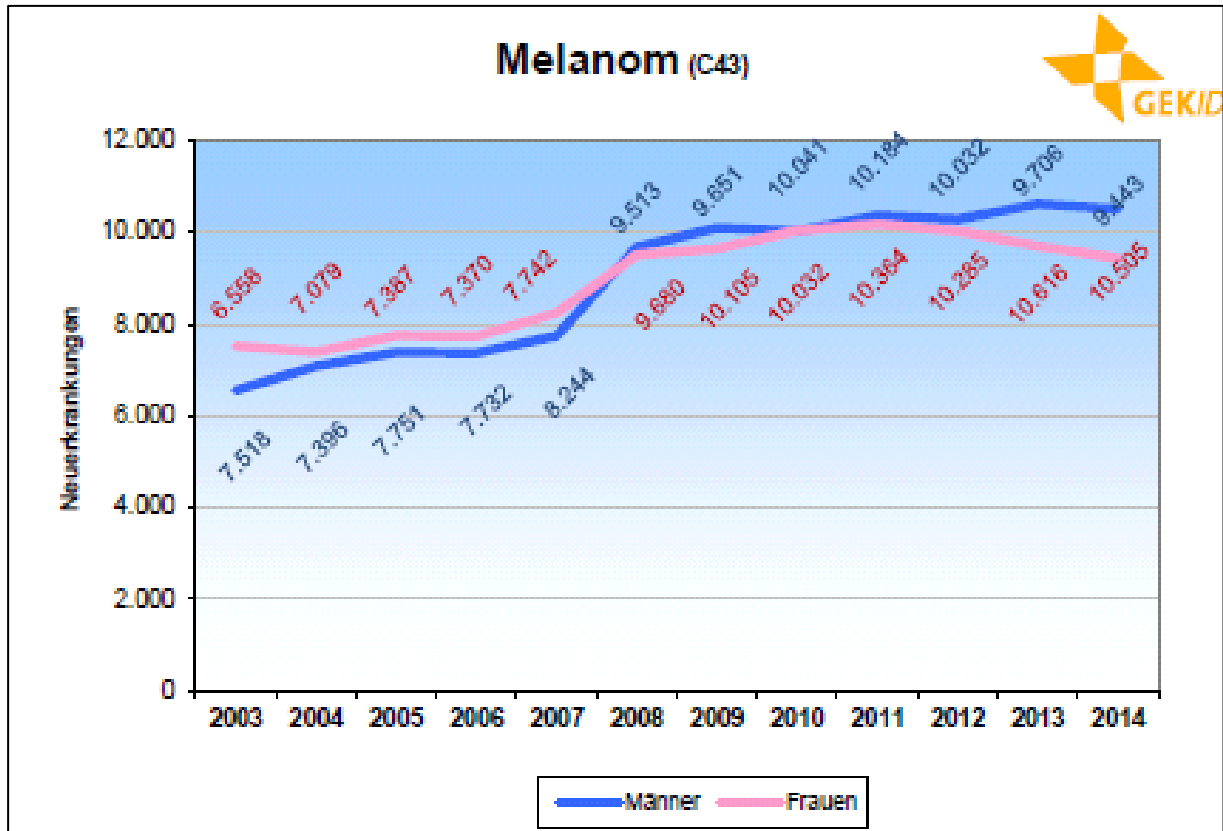


Abbildung 3-3: Neuerkrankungen an malignem Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2003 bis 2014

Quelle: GEKID [50]

Anmerkung: Die Anzahl der Neuerkrankungen in der Abbildung ist jeweils den falschen Farben zugeordnet; d. h. die blauen Zahlen entsprechen der Anzahl der Neuerkrankungen bei den Frauen und die roten Zahlen entsprechen der Anzahl an Neuerkrankungen bei den Männern.

Für die Abschätzung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren ist es daher notwendig, eine realistische Annahme zur Weiterentwicklung des Trendverlaufes zu treffen. Aus diesem Grund werden für die Trendprognose die Daten nach Einführung des Hautkrebsscreenings, also aus den Jahren 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013 und 2014 zugrunde gelegt (Tabelle 3-D). Diese sieben Datenpunkte stellen die Grundlage für eine lineare Regression dar, mittels derer die Inzidenz, getrennt nach Frauen und Männern, für die zukünftigen Jahre bis 2023 abgeschätzt wird. Eine Abschätzung der Trendentwicklung unter Berücksichtigung von früheren Daten spiegelt die Realität nicht adäquat wider, da dies wegen der sprunghaften Zunahme im Jahr 2008 zu einer Überschätzung der Neuerkrankungen in den folgenden Jahren führen würde.

Tabelle 3-D: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2014, GEKID

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	9680	9513	19 194

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2009	10 105	9651	19 756
2010	10 032	10 041	20 074
2011	10 364	10 184	20 548
2012	10 285	10 032	20 317
2013	10 616	9706	20 323
2014	10 505	9443	19 949

Quelle: GEKID (Stand der Datenbank: Juli 2017) [51]

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

Männer: $y = 133,91x - 259\,068,49$ ($R^2 = 0,83$)

Frauen: $y = 3,88x - 17\,605,25$ ($R^2 = 0,00$)

Die Regression weist bei den Männern ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,83$ und bei den Frauen von $R^2 = 0,00$ auf. Damit können rund 83 % bzw. rund 0 % der Gesamtvariabilität bei Männern und Frauen durch das jeweilige Modell erklärt werden. Die fehlende Korrelation bei den Frauen lässt sich durch die abnehmende Zahl der Neuerkrankungen in den drei letzten gegenüber den davorliegenden Jahren 2010 und 2011 erklären und wird im Rahmen der Inzidenzschätzung in Form von Varianten bewusst in Kauf genommen.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2019 bis 2023 die in Tabelle 3-E aufgeführten Inzidenzen erhalten. Bei den Männern kann nach dieser Berechnung auf Basis der GEKID-Daten eine Inzidenzzunahme in den kommenden Jahren erwartet werden, während die Inzidenz der Frauen zukünftig stagniert.

Tabelle 3-E: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2023, eigene Berechnung auf Basis der GEKID-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2019	11 296	9765	21 068
2020	11 430	9761	21 198
2021	11 564	9757	21 328
2022	11 698	9753	21 458
2023	11 832	9749	21 588

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf GEKID (Stand der Datenbank: Juli 2017) [51]

Inzidenzprognose, Variante 2: Daten RKI

Die Basis für die Inzidenzberechnung der nächsten 5 Jahre stellen in Variante 2 die aktuellen publizierten Fallzahlen für Deutschland (Neuerkrankungen) des ZfKD im RKI (Stand der Datenbank: 29.11.2017) für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) dar, getrennt nach Männern und Frauen. Es wurden wie in Variante 1 nur publizierte Daten nach Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 herangezogen. Die Daten sind in Tabelle 3-F zusammengefasst [43].

Tabelle 3-F: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2014, RKI

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	9828	9777	19 605
2009	10 378	10 377	20 755
2010	10 494	10 624	21 118
2011	11 050	11 044	22 094
2012	10 745	10 666	21 411
2013	11 302	10 811	22 113
2014	10 917	10 313	21 230

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [43]

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

Männer: $y = 191,64x - 374\,720,36$ ($R^2 = 0,72$)

Frauen: $y = 89,93x - 70\,330,36$ ($R^2 = 0,22$)

Die Regression weist bei den Männern ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,72$ und bei den Frauen von $R^2 = 0,22$ auf. Damit können rund 72 % bzw. rund 22 % der Gesamtvariabilität bei Männern und Frauen durch das jeweilige Modell erklärt werden. Die vergleichsweise schwache Korrelation bei den Frauen lässt sich durch die abnehmende Zahl der Neuerkrankungen in den drei letzten gegenüber dem davorliegenden Jahr 2011 erklären und wird im Rahmen der Inzidenzschätzung in Form von Varianten bewusst in Kauf genommen.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2019 bis 2023 die in Tabelle 3-G aufgeführten Inzidenzen erhalten. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern kann nach dieser Berechnung auf Basis der RKI-Daten eine Inzidenzzunahme in den kommenden Jahren erwartet werden.

Tabelle 3-G: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2023, eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2019	11 237	12 201	23 439
2020	11 327	12 393	23 720
2021	11 417	12 584	24 002
2022	11 506	12 776	24 284
2023	11 596	12 968	24 565

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 29.11.2017) [43]

Die Ergebnisse für die modellierten Inzidenzdaten der Jahre 2019 bis 2023 in beiden Varianten sind in Tabelle 3-H zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-H: Gegenüberstellung der Varianten zur Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) bei Männern und Frauen zusammen für die Jahre 2019 bis 2023, eigene Berechnungen auf Basis von GEKID- und RKI-Daten

Jahr	Untergrenze – Inzidenzschätzung auf Basis von GEKID-Daten (Variante 1)	Obergrenze – Inzidenzschätzung auf Basis von RKI-Daten (Variante 2)
2019	21 068	23 439
2020	21 198	23 720
2021	21 328	24 002
2022	21 458	24 284
2023	21 588	24 565

Quelle: Eigene Berechnungen basierend auf GEKID-Daten (Stand der Datenbank: Juli 2017) [51] und Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 27.11.2017) [43]

Als Untergrenze der inzidenten Fälle von malignem Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) können demnach im Jahr 2023 insgesamt 21 588 erwartet werden, während die Obergrenze auf insgesamt 24 565 hinweist (Tabelle 3-H).

Dass die berechnete Spanne eine plausible Prognose der Inzidenz darstellt, zeigt ein Vergleich der berechneten Inzidenzschätzung für das Jahr 2020 mit der Prognose aus dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des ZfKD im RKI für das Jahr 2020: Die dort prognostizierte Anzahl von insgesamt 22 600 Neuerkrankungen (10 700 Frauen und 11 900 Männer) liegt genau in der berechneten Spanne von 21 588 bis 24 565 Neuerkrankungen (Tabelle 3-H, [48]).

Prognose zur 5-Jahres-Prävalenz

Die Basis der Prävalenzschätzung für die nächsten 5 Jahre stellen die aktuellen publizierten 5-Jahres-Prävalenzdaten des ZfKD im RKI für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) (Stand der Datenbank: 27.11.2017), getrennt nach Männern und Frauen, für die Jahre 2008 bis 2014 in Deutschland dar [49]. Andere verwertbare Prävalenzangaben für Deutschland konnten nach ausführlicher Recherche nicht identifiziert werden. Da sich die nachfolgende Modellierung der Prävalenzentwicklung auf Angaben von 5-Jahres-Prävalenzen bezieht, ist diese Berechnung in ihrer Interpretation Limitationen unterworfen.

Um die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz in den kommenden 5 Jahren abzubilden, wurde analog zur Vorgehensweise bei der Inzidenzberechnung eine lineare Regression basierend auf den publizierten Daten der 5-Jahres-Prävalenz des RKI für die Jahre 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013 und 2014 berechnet (Tabelle 3-I). Auch für diese Prognose wurden keine publizierten Daten vor der Einführung des Hautkrebscreenings im Jahr 2008 verwendet, um eine Überschätzung zu vermeiden.

Tabelle 3-I: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2014, RKI

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	34 746	37 770	72 516
2009	37 828	40 563	78 391
2010	40 680	43 298	83 978
2011	43 812	46 316	90 128
2012	46 082	48 247	94 329
2013	47 232	49 125	96 357
2014	47 562	48 986	96 548

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 27.11.2017) [49]

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

$$\text{Männer: } y = 2237,79x - 4457\ 623,93 \quad (R^2 = 0,95)$$

$$\text{Frauen: } y = 1990,04x - 3957\ 061,11 \quad (R^2 = 0,92)$$

Die Regression weist sowohl bei den Männern als auch den Frauen jeweils ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,95$ bzw. $R^2 = 0,92$) auf. Damit können nahezu 100 % der Gesamtvariabilität bei Männern und Frauen durch das jeweilige Modell erklärt werden.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2019 bis 2023 die in Tabelle 3-J aufgeführten 5-Jahres-Prävalenzen erhalten. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern

kann nach dieser Schätzung auf Basis der RKI-Daten eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz von 121 284 Personen insgesamt auf 138 195 Personen insgesamt in den kommenden Jahren erwartet werden, wobei die Zunahme bei den Frauen mit 7960 Personen etwas geringer ausfällt als bei den Männern mit 8951 Personen.

Tabelle 3-J: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2023, eigene Berechnung auf Basis von RKI-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2019	60 474	60 830	121 284
2020	62 712	62 820	125 511
2021	64 950	64 810	129 739
2022	67 187	66 800	133 967
2023	69 425	68 790	138 195

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 27.11.2017) [49]

Die vorgelegte Prävalenzprognose beruht auf der linearen Extrapolation von Angaben des RKI zur 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms unter Berücksichtigung aller Stadien I bis IV der Jahre 2008 bis 2014. Die Prognose ist mit Unsicherheiten behaftet. Denn bei dieser Vorgehensweise wurde vorausgesetzt, dass sich die Inzidenz, die Melanom-Mortalität und die Bevölkerung ab dem Jahr 2019 analog zum Zeitraum von 2008 bis 2014 entwickeln. Diese Unsicherheiten wurden in Kauf genommen, da bei einem alternativen Ansatz keine geringere Unsicherheit zu erwarten wäre. Bei dem alternativen Ansatz basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz von 2008, der Prognose der Inzidenzraten und der Bevölkerungsvorausberechnung vom Statistischen Bundesamt wäre zusätzlich noch eine eigenständige Prognose der Melanom-Mortalität für die Modellierung notwendig gewesen. Somit wäre die verminderte Unsicherheit durch Verwendung der Bevölkerungsvorausberechnung durch die Prognose der Melanom-Mortalität wieder erhöht worden.

Die prognostizierten 5-Jahres-Prävalenzen des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2023 (Tabelle 3-J) im Vergleich zu den publizierten 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2008 bis 2014 (Tabelle 3-I) scheinen zunächst hoch. Die 2013 publizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2010 war jedoch bereits höher als die 2012 prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das 2012. So betrug die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2010 insgesamt 78 900 Personen (38 200 Männer und 40 700 Frauen) laut RKI und GEKID [40], während die Prognose für das Jahr 2012 insgesamt 73 100 Personen (36 100 Männer und 37 000 Frauen) laut RKI und GEKID umfasste [39]. Insgesamt sollten die vorgelegten Prognosen der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2019 bis 2023 (Tabelle 3-J) daher konservativ interpretiert und als Obergrenze der Prävalenzentwicklung angesehen werden.

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nivolumab	3400 – 4308	2984 – 3780

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 Referenzjahr setzt sich die Teilpopulation der erwachsenen Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung, bei denen nach Komplettresektion eine adjuvante Therapie durchgeführt werden soll, aus zwei Gruppen zusammen:

- A. Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten Melanomen mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung (inzidente Patienten)
- B. Gruppe der Erwachsenen mit Melanomen, die nicht erst im selben Jahr (Referenzjahr) erkrankt sind, sondern bereits vorher diagnostiziert wurden, bei denen aber im Referenzjahr die Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung neu oder wiederholt diagnostiziert wurde (prävalente Patienten), inkl. Patienten, die durch erneute Komplettresektion für die adjuvante Behandlung in Frage kommen.

In die Berechnungen zur Quantifizierung der Teilpopulation fließen die nachfolgend beschriebenen Daten ein. Da keine aktuellen bundesweiten Angaben zur Inzidenz bzw. zur Prävalenz identifiziert werden konnten zu Patienten mit malignem Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasen, bei denen nach Komplettresektion eine adjuvante Therapie möglich ist, wurden recherchierte Datenquellen bzw. Informationen zu den einzelnen Fragestellungen herangezogen. Die Quantifizierung der hier relevanten Teilpopulation von Patienten mit Melanom wurde daher in mehreren konsekutiven Schritten vorgenommen. Diese Herangehensweise ist mit Limitationen behaftet, weshalb die zu den einzelnen Punkten herangezogenen Quellen erläutert und Unsicherheiten diskutiert werden.

A. Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen (Lymphknotenbeteiligung und Metastasierung) nach vollständiger Resektion (inzidente Patienten)

Daten zur bundesweiten Inzidenz in Deutschland konnten weder zu einzelnen Erkrankungsstadien (hier für Patienten mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung, d. h. Stadium III und IV) noch zum Anteil der davon R0-resezierbaren Patienten mit der Indikation für eine adjuvante Therapie identifiziert werden. Daher wurde zunächst (1.) die Gesamtinzidenz des malignen Melanoms bei Erwachsenen ermittelt. Im nächsten Schritt (2.) wurde der Anteil der Stadien III sowie IV – was Patienten mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung entspricht – erhoben und im Anschluss (3.) der Anteil der R0-resezierbaren Patienten in den Stadien III sowie IV geschätzt.

1. Inzidente Patienten – Gesamtinzidenz von malignem Melanom bei Erwachsenen

Als Grundlage für die Berechnung der Gesamtinzidenz der Erkrankung bei Erwachsenen dienen die aktuellen Daten der GEKID (Stand der Datenbank: Juli 2017), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, für das Jahr 2014 (Tabelle 3-K) [51]. Die Inzidenz bei Erwachsenen ermittelt sich (getrennt nach Geschlecht) aus der Fallzahl gesamt minus der Altersgruppen 0 bis 4 Jahre, 5 bis 9 Jahre, 10 bis 14 Jahre und minus 3/5 der Fälle der Altersgruppe 15 bis 19 Jahre. Die berechnete Inzidenz des malignen Melanoms bei

erwachsenen Männern liegt bei 10 500 Fällen und bei erwachsenen Frauen bei 9430 Fällen, was einer Gesamtinzidenz von 19 930 Fällen bei erwachsenen Patienten für das Referenzjahr entspricht. Bei der Schätzung der Patientenzahlen wird grundsätzlich kaufmännisch gerundet.

Tabelle 3-K: Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2014 auf Basis von GEKID-Daten

Altersgruppen in Jahren	männlich (n)	weiblich (n)
0 – 4	0	0
5 – 9	0	0
10 – 14	0	4
15 – 19	9	15
20 – 24	59	129
25 – 29	123	275
30 – 34	181	315
35 – 39	247	404
40 – 44	361	639
45 – 49	686	934
50 – 54	879	871
55 – 59	867	738
60 – 64	1073	848
65 – 69	1175	779
70 – 74	1758	1101
75 – 79	1659	1002
80 – 84	851	624
85 +	577	764
Fallzahl gesamt	10 505	9443
Fallzahl ≥ 18 Jahre, berechnet	10 500	9430
Quelle: GEKID (Stand der Datenbank: Juli 2017) [51]		

2. *Inzidente Patienten – Inzidenz von malignem Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung (Krankheitsstadien III und IV bei Erwachsenen)*

Die Suche nach relevanten Daten zur Verteilung der inzidenten Fälle nach Stadium ergab verwertbare Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) aus insgesamt 23 bevölkerungs- und 7 einrichtungsbezogenen klinischen Krebsregistern in 10 Bundesländern im Zeitraum 2002 bis 2011 [52]. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 61 895 Patienten analysiert. Tabelle 3-L zeigt die Anzahl inzidenter Patienten nach Stadium I bis IV, wobei Fälle mit unbekanntem Stadium (n = 12 499) sowie Fälle in Stadium 0 (In-situ-Tumoren)

(n = 11 449), die nicht in den Inzidenz- und Prävalenzangaben von RKI und GEKID und damit auch nicht in Tabelle 3-L enthalten sind, ausgeschlossen wurden.

Darüber hinaus sind in Tabelle 3-L die Daten aus dem Gutachten zur „adjuvanten Therapie des Melanoms: Behandlungsbedarf und bisherige Behandlungspraxis“ des Zentralregisters Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft dargestellt. Das ZRMM ist ein klinisches Register, angesiedelt am Zentrum für Dermatoonkologie (ZDO) des Universitätsklinikums Tübingen, an das mehr als 60 Kliniken und Praxen berichten. Jährlich wird etwa ein Drittel aller Melanomfälle in Deutschland erfasst [28]. Das Gutachten beschreibt die Verteilung der Stadien I bis IV für drei unterschiedliche Szenarien: a) Gesamtregister 1980 bis 2017; b) Variante des Gesamtregisters 2003 bis 2012 als Wächterlymphknotenbiopsie flächendeckend durchgeführt wurde; c) Daten aus dem Tübinger Datensatz 1980 bis 2017 wegen bester Nachbeobachtung. Für die Schätzung der Stadienverteilung im vorliegenden Dossier wurden die Daten der 13 956 Patienten aus Szenario b) berücksichtigt, von Patienten also, die im Zeitraum 2003 bis 2012 primär diagnostiziert wurden, zu einem Zeitpunkt, als die Wächterlymphknoten-Biopsie in Deutschland flächendeckend erfolgte.

Tabelle 3-L: AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. und Zentrum für Dermatoonkologie Tübingen, Daten für die Jahre 2002 bis 2011 und 2003 bis 2012

Krankheitsstadium	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) (2002-2011)		Zentrum für Dermatoonkologie Tübingen (ZDO) (2003-2012)	
	Anzahl inzidenter Fälle (n) ^a	Anteil des jeweiligen Stadiums	Anzahl inzidenter Fälle (n) ^a	Anteil des jeweiligen Stadiums
Stadium I	25 681	67,7 %	8446	60,6 %
Stadium II	7352	19,4 %	3089	22,1 %
Stadium III	3555	9,4 %	1793	12,9 %
Stadium IV	1359	3,6 %	618	4,4 %
Stadium I bis IV	37 947	100,0 %	13 946 ^b	100,0 %
a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt. b) Abweichung zu n-Gesamt (n = 13 956) entspricht den Angaben der Quelle [28] Quelle: Eigene Berechnungen nach Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. [52] und nach dem Zentrum für Dermatoonkologie Tübingen (ZDO) [28]				

Aus Tabelle 3-L geht hervor, dass der Anteil der Patienten mit Malignem Melanom in Stadium III zwischen 9,4 % (Untergrenze) und 12,9 % (Obergrenze) liegt bzw. im Stadium IV zwischen 3,6 % (Untergrenze) und 4,4 % (Obergrenze). Überträgt man diese Aufteilung auf die Gesamtinzidenz des malignen Melanoms bei erwachsenen Patienten, die für das Jahr 2014 in Deutschland mit 19 930 Fällen (10 500 Männer und 9430 Frauen) berechnet wurde (Tabelle 3-K), besteht demnach zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 1867 bis 2562 Erwachsenen eine Erkrankung in Stadium III und bei 714 bis 883 Patienten in Stadium IV (Tabelle 3-N). Abweichungen in der Summenbildung sind durch Rundung bedingt.

3. *Inzidente Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung (Krankheitsstadien III und IV) mit Komplettresektion*

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. Für die meisten ($\geq 97,5\%$) der Patienten in den Stadien I, II, IIIA und IIIB ist eine Resektion möglich. Im Stadium IIIC ist die Krebserkrankung bereits so weit fortgeschritten, dass nach Daten von Surveillance Epidemiology and End Results (SEER17) für die US-Bevölkerung nur bei 94,6 % der Patienten eine Resezierbarkeit gegeben ist. Bei 5,4 % der Patienten im Stadium IIIC ist eine Resektion aufgrund besonderer Konstellationen (z. B. Lokalisation des Tumors) nicht möglich. Die Daten nach SEER17 [53] weisen für das Stadium IV keine Angaben zur Resezierbarkeit aus (Tabelle 3-M). Angaben zur Resezierbarkeit des malignen Melanoms in Stadium IV können dem Gutachten zur adjuvanten Therapie des Melanoms auf Basis der Daten des ZRMM entnommen werden [28]. Der Anteil der inzidenten Patienten im Stadium IV liegt hier im Zeitraum 2003 bis 2012 bei 4,4 % (n = 618). Die Angaben des Gutachtens zum Anteil der Patienten im Stadium IV, bei denen eine Komplettresektion durchgeführt wurde, beziehen sich allerdings auf eine andere Patientengruppe des Registers. Sie basieren auf einer Analyse der Primärtherapie von im Jahr 2011 bis 2014 neu-metastasierten Patienten im Stadium IV No Evidence of Disease (NED) (n = 426). Die Ergebnisse zeigen, dass bei 20,7 % (n = 88) der Patienten die Fernmetastase/n chirurgisch entfernt wurden und die Patienten somit für eine adjuvante Behandlung in Frage kamen. Die Ergebnisse der Analyse sind limitiert, u. a., weil das Patientenkollektiv ausschließlich aus dem Raum Tübingen stammt. Weitere nationale Daten dazu liegen allerdings nicht vor.

Die Daten der ADT als Quelle für übergeordnete nationale Daten zur AJCC-Stadienverteilung enthalten keine Angaben zu den inzidenten Fällen mit malignem Melanom in den jeweiligen Substadien A, B oder C (Tabelle 3-L). Daher wurden Daten des Tumorregisters München [54], des ZDO auf Basis des ZRMM sowie von SEER17 herangezogen, welche die Ermittlung des prozentualen Anteils des jeweiligen Substadiums (A, B oder C) am Hauptstadium (I, II oder III) erlauben (Tabelle 3-M).

Tabelle 3-M: Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom (SEER17) und Daten vom Tumorregister München (Jahre 1998 bis 2012) und vom Zentrum für Dermatookologie Tübingen (ZDO) (Jahre 2003 bis 2012)

AJCC-Krankheitsstadium	Anteil resezierbarer Patienten (SEER17) ^a	Tumorregister München (1998-2012)		Zentrum für Dermatookologie Tübingen (ZDO) (2003-2012)	
		Anzahl Patienten nach Substadien ^c	Anteil nach Substadium ^d	Anzahl Patienten nach Substadien ^e	Anteil nach Substadium ^f
Stadium I					
Stadium IA	97,5 %	2052	63,3 %	5152	61,0 %
Stadium IB	99,4 %	1189	36,7 %	3294	39,0 %

AJCC-Krankheitsstadium	Anteil resezierbarer Patienten (SEER17) ^a	Tumorregister München (1998-2012)		Zentrum für Dermatookologie Tübingen (ZDO) (2003-2012)	
		Anzahl Patienten nach Substadien ^c	Anteil nach Substadium ^d	Anzahl Patienten nach Substadien ^e	Anteil nach Substadium ^f
Stadium II					
Stadium IIA	98,3 %	521	52,0 %	1430	46,3 %
Stadium IIB	98,7 %	374	37,3 %	1069	34,6 %
Stadium IIC	98,6 %	107	10,7 %	590	19,1 %
Stadium III					
Stadium IIIA	98,2 %	74	31,1 %	433	24,1 %
Stadium IIIB	99,0 %	106	44,5 %	701	39,1 %
Stadium IIIC	94,6 %	58	24,4 %	659	36,8 %
Stadium IV	20,7 %^b				

a) Roche Pharma AG 2012 [53]
b) Zentralregister Malignes Melanom [28]: Anteil der Patienten mit chirurgischem Eingriff als primäre Therapie
c) Tumorregister München 2013 [54]: Gemeldete Fälle mit Angabe Substadium.
d) Eigene Berechnungen auf Basis von Tumorregister München 2013 [54].
e) Zentralregister Malignes Melanom [28]: Gemeldete Fälle mit Angabe Substadium.
f) Eigene Berechnungen auf Basis vom Zentralregister Malignes Melanom [28].
AJCC = American Joint Committee on Cancer; SEER = Surveillance Epidemiology and End Results

Es ist zu betonen, dass die Verwendung der Daten vom Tumorregister München mehreren Limitationen unterliegt, da sich die Daten auf das epidemiologische Einzugsgebiet im Raum München beziehen. Des Weiteren ist der Anteil der gemeldeten, nicht klassifizierbaren Fälle (pTN-Angaben unzureichend oder keine Angabe) mit 53,9 % hoch. Unklar ist, ob bestimmte Stadien in diesen nicht klassifizierbaren Daten besonders über- oder unterrepräsentiert sind. Eine zusätzliche Unsicherheit ist nach Angaben des Tumorregisters dadurch gegeben, dass 9,4 % der Fälle zwar den Stadien I oder III zugeordnet werden können, jedoch keine Subklassifizierung innerhalb der Stadien möglich ist [54]. Aufgrund dieser Umstände beruht die im Folgenden dargestellte Abschätzung ausschließlich auf den inklusive Substadien gemeldeten Fällen im Tumorregister München. Das Gutachten auf Basis der Daten des ZRMM macht keine Angaben zum Anteil von Patienten mit unzureichenden pTN- bzw. fehlender Stadienangabe [28]. Die Darstellung lässt jedoch den Schluss zu, dass der Anteil von Patienten ohne Stadienangabe sehr gering ist. Der Vergleich mit den Daten aus dem ZRMM zeigt, dass in beiden Registern der Anteil für Stadium IIIB am größten ist. Im Tumorregister München liegt der Anteil am Stadium IIIB bei 44,5 % und im ZRMM etwas niedriger bei 39,1 %. Der Anteil für das Stadium IIIA ist beim ZRMM mit 24,1 % niedriger als beim Tumorregister München mit 31,1 %; während der Anteil von Stadium IIIC im ZRMM mit 36,8 % höher liegt

als im Tumorregister München (24,4 %). Die Anteile der Substadien aus diesen zwei Registern werden für die Schätzung der Patientenzahlen als Unter- bzw. Obergrenze herangezogen.

Tabelle 3-N fasst die Herleitung der Anzahl von neu-diagnostizierten Erwachsenen mit resezierbarem Melanom in den Stadien III und IV zusammen. Hierzu wurden die Anteile der jeweiligen Stadien III sowie IV (Tabelle 3-L), der entsprechenden Substadien (Tabelle 3-M) und der Resezierbarkeit nach Substadium (Tabelle 3-M) nacheinander auf die Gesamtinzidenz des malignen Melanoms (Stadien I bis IV) bei Erwachsenen (Tabelle 3-K) bezogen. Es ist zu beachten, dass für die Berechnung der Patienten nach Stadium und Substadium aufgrund von zwei verfügbaren Datenquellen Spannen gebildet wurden. Somit ergeben sich dann je Substadium vier Werte. Für die Spanne wurde jeweils der niedrigste und der höchste Wert für die Zielpopulation verwendet.

Tabelle 3-N: Herleitung der Anzahl von Erwachsenen mit neu-diagnostiziertem resezierbarem Melanom in den Stadien III und IV

AJCC-Krankheitsstadium	Anteil des Stadiums an Stadien I bis IV (ADT-ZDO) ^a	Anzahl Patienten nach Stadium ^b	Anteil des jeweiligen Substadiums ^c (TZM-ZDO)	Anzahl Patienten nach Substadium ^{b,d}	Anteil resezierbarer Patienten ^c	Anzahl resezierbarer Patienten ^{b,d}
<i>I bis IV gesamt</i>		19 930				
III	9,4 - 12,9 %	1867 - 2562				1815 - 2503
IIIA			31,1 - 24,1 %	451 - 797	98,2 %	443 - 782
IIIB			44,5 - 39,1 %	730 - 1141	99,0 %	723 - 1130
IIIC			24,4 - 36,8 %	455 - 942	94,6 %	430 - 891
IV	3,6 - 4,4 %	714 - 883			20,7 %	147 - 182
III und IV zusammen^e		2581 - 3446				1962 - 2685
<p>a) Werte aus Tabelle 3-L b) Eigene Berechnungen c) Werte aus Tabelle 3-M d) Für die Berechnung der Patienten nach Stadium und Substadium wurden Spannen gebildet. Somit ergeben sich je Substadium vier Patientenzahlen. Es wurde jeweils der niedrigste und höchste Wert für die Zielpopulation genommen. e) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt.</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer, ADT = Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., ZDO = Zentrum für Dermatookologie Tübingen, TZM = Tumorzentrum München</p>						

Die Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen (inzidente Patienten) mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung, bei denen nach Kompletresektion eine adjuvante Therapie möglich ist, umfasst demnach 1962 bis 2685 Patienten bezogen auf die aktuelle Zahl inzidenter Patienten für das Jahr 2014 (Tabelle 3-N).

B. Gruppe der Erwachsenen mit fortgeschrittenen Melanom (Lymphknotenbeteiligung und Metastasierung) nach vollständiger Resektion (prävalente Patienten)

Neben den neu diagnostizierten Patienten (siehe Gruppe A: inzidente Patienten), gehört zur Zielpopulation auch eine Teilpopulation von Patienten, die bereits in den Vorjahren diagnostiziert wurden (prävalente Patienten). Zu berücksichtigen sind demnach zum einen Patienten, die in den Vorjahren im Stadium I bzw. II diagnostiziert wurden und in dem Referenzjahr in das Stadium III oder IV übergehen (Gruppe B1). Diese werden in der Regel im Referenzjahr reseziert und adjuvant behandelt. Hinzu kommen Patienten im Stadium III mit Rückfall in Stadium III bzw. Übergang in Stadium IV (Gruppe B2) im Referenzjahr. Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium III haben auch bei R0-Resektion ein hohes Risiko für ein Rezidiv. So liegt der Anteil der rezidivierenden Patienten, die zuvor in Stadium III A, Stadium IIIB und Stadium IIIC reseziert wurden, nach 5 Jahren bei 37 %, 68 % bzw. bei 89 % [31]. In einer klinischen Studie wurde bei 70 % der Patienten, die keine weitere Therapie erhielten, nach einer kompletten Resektion des Melanoms im Stadium III ein Rezidiv festgestellt [55]. In einem systematischen Review in neun europäischen Ländern lag das 5-Jahres-Überleben ohne Wiederauftreten des Tumors (Recurrence-free survival; kurz: RFS) im Stadium III zwischen 28 % und 44 % [56]. In der AJCC Melanom-Klassifikationsdatenbank liegt das RFS im 5-Jahreszeitraum in den Stadien IIIA, IIIB, IIIC zwischen 50 bis 63 %, 26 bis 32 % bzw. 11 bis 12 % [57].

Der hier vorgenommenen Schätzung liegen folgende vereinfachende Annahmen zugrunde: Die Inzidenz des Melanoms hat sich in den letzten 5 Jahren wenig verändert (s. Tabelle 3-D bzw. Abbildung 3-3). Von 2008 bis 2014 lag die durchschnittliche jährliche Änderung der Inzidenz je nach Datenquelle (RKI und GEKID) bei Männern zwischen –1,3 % und 1,8 % und bei Frauen zwischen 0,2 % und 1,0 % [51]. Daher wurde als Basis für die Schätzung auf die Fallzahlen zur Inzidenz für erwachsene Patienten mit Melanom zurückgegriffen, da diese Größenordnung voraussichtlich auch für die nächsten Jahre zu erwarten ist (s. auch Tabelle 3H). Es liegen für die betroffenen Patienten mit Übergang von Stadium I bzw. II nach III (Gruppe B1) keine Daten vor, die den Zeitverlauf des Übergangs charakterisieren. Daher wurde angenommen, dass diese Übergänge im Zeitverlauf gleichmäßig auftreten und die Anwendung dieses Anteils auf die inzidente Population eine plausible Schätzung ermöglicht. Für die Übergangswahrscheinlichkeit aus dem Stadium I bzw. II in das Stadium III kann somit auf die Angaben aus dem Zentralregister Malignes Melanom (ZRMM) zurückgegriffen werden, die sich auf den gesamten Zeitraum der Erhebung, nämlich von 1980 bis 2017, beziehen [28].

Auf eine Schätzung des Anteils prävalenter Patienten mit einem Übergang von Stadium I bzw. II nach Stadium IV, also der Metastasierung, wurde verzichtet, da einerseits diese Anteile mit

ca. 2 % sehr gering sind und zusätzlich der Anteil resezierbarer Patienten bei Metastasierung nur bei rund 20 % liegt [28].

B1: Prävalente Patienten, die von Stadium I und II in Stadium III übergehen

Die prävalente Patientengruppe, die von Stadium I und II in Stadium III übergeht, wurde in mehreren Schritten quantifiziert. Die Basis bildet der Mittelwert der inzidenten erwachsenen Patienten mit Melanom aus den Jahren 2008 bis 2014 (n = 19 951) [51]. Es wurde zunächst die Anzahl der erwachsenen Patienten in Stadium I und II, die jährlich in Stadium III übergehen, ermittelt. Die Anteile zur Stadienverteilung und für den Übergang wurden dem Gutachten aus dem Zentralregister Malignes Melanom entnommen [28]. Sie basieren auf dem Datensatz der Patientenpopulation aus Tübingen (Variante C), da dieser die größte Vollständigkeit für Nachbeobachtungsuntersuchungen (99,6 %) aufweist. Bei der Primärdiagnose sind 68,2 % bzw. 19,2 % der Patienten im Stadium I bzw. II [28]. 4 % der Patienten aus Stadium I und 5,2 % der Patienten aus Stadium II gehen im Krankheitsverlauf in Stadium III über [28]. Für die Zielpopulation werden nur die resezierbaren Patienten im Stadium III berücksichtigt. Entsprechend den Daten von SEER17 (siehe Tabelle 3-M) ist bei 94,6 % der Patienten im Stadium IIIC (Minimum) bzw. 99,0 % der Patienten im Stadium IIIB (Maximum) eine Resezierbarkeit gegeben.

Tabelle 3-O: Schätzung der jährlichen Anzahl von prävalenten resezierbaren Erwachsenen mit Übergang zu Stadium III, bei denen die Erstdiagnose des Melanoms im Stadium I oder II gestellt wurde

AJCC-Krankheitsstadium	Anteil des Stadiums an Stadien I bis IV (ZDO) ^a	Anzahl Patienten nach Stadium ^b	Anteil Übergang Stadium III (ZDO) ^a	Anzahl Patienten Übergang Stadium III ^b	Anteil resezierbarer Patienten ^c	Anzahl resezierbarer Patienten ^b
<i>I bis IV gesamt</i>		<i>19951</i>				
I	68,2 %	13 605	4,0 %	544	94,6 - 99,0 %	515 - 539
II	19,2 %	3823	5,2 %	199	94,6 - 99,0 %	188 - 197
I und II zusammen^d		17 428		743		703 - 736
a) Zentralregister Malignes Melanom [28] b) Eigene Berechnungen c) Werte aus Tabelle 3-M d) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt. AJCC = American Joint Committee on Cancer, ZDO = Zentrum für Dermatookologie Tübingen						

Die Gruppe der prävalenten Erwachsenen mit Melanom, bei denen die Primärdiagnose im Stadium I bzw. II gestellt wurde und die jährlich in ein Stadium mit Lymphknotenbeteiligung

oder Metastasierung übergehen, in dem nach Komplettresektion eine adjuvante Therapie möglich ist, umfasst demnach 703 bis 736 Patienten, bezogen auf den Mittelwert der inzidenten Patienten der Jahre 2008 bis 2014 (Tabelle 3-O).

B2: Prävalente Patienten im Stadium III mit Rezidiv in Stadium III bzw. Übergang in Stadium IV

Die ersten Berechnungsschritte zur Quantifizierung dieser Patientengruppe wurden analog zur Gruppe B1 durchgeführt. Die Basis bildet der Mittelwert der inzidenten erwachsenen Patienten mit Melanom der Jahre 2008 bis 2014 (n = 19 951). Der Anteil der Patienten, die bei der Primärdiagnose in Stadium III sind, liegt laut Daten des ZRMM bei 10,6 % [28]. Um die Anzahl der Stadium-III-Patienten mit einem Rezidiv zu ermitteln, erfolgte zunächst die Verteilung der Patienten auf die Substadien IIIA bis IIIC. Dazu wurden wiederum Daten des ZRMM [28] herangezogen, basierend auf dem Datensatz der Patientenpopulation aus Tübingen (Variante C). Der Anteil der Patienten in Stadium IIIA liegt hier bei 23 %, in Stadium IIIB bei 49 % und in Stadium IIIC bei 27 % [28]. Als weitere Quelle für die Verteilung der Substadien wurden Studiendaten von 340 Patienten im Stadium III ausgewertet, die nach Resektion einen Rückfall erlitten [31]. Die Studie liefert vergleichbare Anteile für die Substadien IIIA, IIIB und IIIC von 28 %; 46 % bzw. 26 %.

Auf Basis der Ergebnisse der AJCC-Datenbank für das Klassifikationssystem ist der Anteil der Patienten in Stadium III, die innerhalb von 5 Jahren einen Rückfall erleiden, in den Substadien unterschiedlich groß. So sind im Stadium IIIC 88 bis 89 % der Patienten rückfällig, im Stadium IIIB sind es 68 bis 74 %, und im Stadium IIIA erleiden 37 bis 50 % der Patienten im Stadium III einen Rückfall [31, 57]. Es ist zu beachten, dass für die Schätzung der Patientenzahl nach Substadium und mit Rezidiv aufgrund von jeweils zwei verfügbaren Datenquellen Spannen gebildet wurden. Somit ergeben sich je Substadium vier Werte. Für die Spanne wurde jeweils der niedrigste und der höchste Wert für die Zielpopulation herangezogen.

Tabelle 3-P: Schätzung der Anzahl von prävalenten Erwachsenen in Stadium III, die einen Rückfall erleiden

AJCC-Krankheitsstadium	Anteil des Stadiums an Stadien I bis IV (ZDO) ^a	Anzahl Patienten nach Stadium ^b	Anteil Substadium an Stadium ^{a, c}	Anzahl Patienten Substadium ^b	Anteil mit Rezidiv innerhalb von 5 Jahren ^{c, d}	Anzahl Patienten in Stadium III mit Rezidiv ^{b, e}
<i>I bis IV gesamt</i>		19 951				
III	10,6 %	2115				
IIIA			23,3 - 27,9 %	492 - 591	37 - 50 %	182 - 295
IIIB			45,6 - 49,5 %	964 - 1046	68 - 74 %	656 - 774

AJCC-Krankheitsstadium	Anteil des Stadiums an Stadien I bis IV (ZDO) ^a	Anzahl Patienten nach Stadium ^b	Anteil Substadium an Stadium ^{a, c}	Anzahl Patienten Substadium ^b	Anteil mit Rezidiv innerhalb von 5 Jahren ^{c, d}	Anzahl Patienten in Stadium III mit Rezidiv ^{b, e}
IIIC			26,5 - 27,3 %	560 - 577	88 - 89 %	493 - 513
a) Zentralregister Malignes Melanom [28] b) Eigene Berechnungen c) Romano et al. 2010 [31] d) Rutkowski et al. 2014 [57] e) Für die Berechnung der Patienten nach Substadium und mit Rezidiv wurden Spannen gebildet. Somit ergeben sich je Substadium vier Patientenzahlen. Es wurde jeweils der niedrigste und höchste Wert für die Zielpopulation genommen. AJCC = American Joint Committee on Cancer, ZDO = Zentrum für Dermatookologie Tübingen						

In einem weiteren Schritt wurde für die prävalenten Patienten mit Primärdiagnose in Stadium III geschätzt, wie sich diese nach dem Auftreten des Rezidivs auf die Stadien IIIA bis C (lokales/In-transit und nodales Rezidiv) sowie Stadium IV (Fernmetastasen) verteilen. Dann wurde auf dieser Basis die Anzahl der resezierbaren Patienten berechnet. Entsprechend den Angaben von Romano et al. 2010 [31] wurde bei 60 % der Patienten im Stadium IIIA, 49 % der Patienten in Stadium IIIB und 39 % der Patienten in Stadium IIIC ein lokales/in-Transit Rezidiv bzw. ein Rezidiv der Lymphknoten festgestellt. Der Anteil der Stadium-III-Patienten, die Fernmetastasen entwickeln, liegt bei Patienten im Stadium IIIA bei 40 %, in Stadium IIIB bei 51 % und in Stadium IIIC bei 61 %. Da die Stadienverteilung der Patienten nach dem Rückfall mit großer Unsicherheit verbunden ist, wird für die Schätzung des Anteils resezierbarer Patienten im Stadium III ein konservativer Ansatz gewählt und von dem geringsten Anteil von 94,6 % in Stadium III (s. Tabelle 3-M) ausgegangen [53]. Für Patienten, die nach dem Rezidiv in Stadium IV übergehen, wird angenommen, dass 20,7 % dieser Patienten resezierbar sind [28].

Tabelle 3-Q: Schätzung der Anzahl von prävalenten Erwachsenen in Stadium III, die einen Rückfall erleiden und bei denen eine Resektion möglich ist

AJCC-Krankheitsstadium	Anzahl Patienten in Stadium III mit Rezidiv ^a	Anteil Patienten mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung ^b	Anzahl der Patienten ^{c, f}	Anteil resezierbarer Patienten ^d	Anzahl resezierbarer Patienten ^{c, e, f}
<i>Stadium III mit Rezidiv in Stadium III</i>			623 - 757		589 - 716
IIIA	182 - 295	60 %	109 - 177	94,6 %	103 - 168
IIIB	656 - 774	49 %	321 - 379	94,6 %	304 - 359

AJCC-Krankheitsstadium	Anzahl Patienten in Stadium III mit Rezidiv ^a	Anteil Patienten mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung ^b	Anzahl der Patienten ^{c, f}	Anteil resezierbarer Patienten ^d	Anzahl resezierbarer Patienten ^{c, e, f}
IIIC	493 - 513	39 %	192 - 200	94,6 %	182 - 189
<i>Stadium III mit Übergang zu Stadium IV</i>			708 - 826		146 - 171
IIIA	182 - 295	40 %	73 - 118	20,7 %	15 - 24
IIIB	656 - 774	51 %	334 - 395	20,7 %	69 - 82
IIIC	493 - 513	61 %	300 - 313	20,7 %	62 - 65
a) Siehe Tabelle 3-P b) Romano et al. 2010 [31] c) Eigene Berechnungen d) Siehe Tabelle 3-M e) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt. f) Für die Berechnung der Patienten nach Substadium und mit Rezidiv wurden Spannen gebildet. Somit ergeben sich je Substadium vier Patientenzahlen. Es wurde jeweils der niedrigste und höchste Wert für die Zielpopulation genommen.					

Die Gruppe der prävalenten Erwachsenen mit Melanom, bei denen die Primärdiagnose im Stadium III gestellt wurde und die einen Rückfall in Stadium III erleiden, umfasst 623 bis 757 Patienten. Von diesen sind 589 bis 716 resezierbar. Dazu kommen weitere 708 bis 826 Patienten mit der Primärdiagnose in Stadium III, die in Stadium IV übergehen (Tabelle 3-P). Von diesen sind 146 bis 171 resezierbar.

GKV-Population

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde von einem Anteil von 87,7 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 72,60 Mio. GKV-Versicherten mit Stand vom August 2017 (Stichtag 1. Juli 2017) laut KM6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit [58] und den aktuellen Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30.09.2017 (82,74 Mio.) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes [59]. Es resultieren 2984 bis 3780 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Abweichungen in der Summenbildung sind durch Rundung bedingt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Nicht-quantifizierbar mindestens beträchtlich	2984 – 3780

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

Anhand der Inzidenzraten des malignen Melanoms und weiterer relevanter Informationen (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) wurde die Anzahl erwachsener Patienten in der GKV für die relevante Patientengruppe ermittelt (Tabelle 3-1). Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Patientengruppe vor (Abschnitt 4.4.3 in Modul 4 I vom 27.08.2018). Somit ist davon auszugehen, dass alle erwachsenen Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach kompletter Resektion bei der adjuvanten Behandlung mit Nivolumab von dem in Tabelle 3-2 beschriebenen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung, 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. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed (www.pubmed.gov). In der Regel wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zum malignen Melanom recherchiert. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ (Version 3.0; April 2018), herausgegeben durch das „Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe“, wurde bei Fragestellungen zur Erkrankung und Behandlung als hochwertige evidenzbasierte Quellen für die Versorgung des malignen Melanoms in Deutschland in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 ebenso herangezogen wie die NCCN-Leitlinie „Melanoma“ (Version 2.2018) aus den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) sowie die aktuellen Leitlinien der ESMO und der DGHO. Ferner wurden zur Darstellung der Stadieneinteilung des malignen Melanoms (TNM-Klassifikation) sowohl die aktuell gültige Version 8 der international akzeptierten Klassifikation des AJCC als auch die vorherige Version 7 verwendet.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

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

Für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms der nächsten 5 Jahre (2019 bis 2023) wurden Daten der GEKID und des RKI aus den Jahren 2008 bis 2014 für eine lineare Regression zur Abbildung des jeweiligen zukünftigen Trends bei Inzidenz und Prävalenz herangezogen. Die Berechnungen wurden mit dem Programm Microsoft® Office Excel® 2016 durchgeführt.

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden jeweils eine angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed sowie eine strukturierte Internetrecherche auf den Homepages des Bundesministeriums für Gesundheit, der ADT, einzelner Tumorzentren, des Statistischen Bundesamtes (Destatis) und der GEKID durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Internet-basierte Handsuche mit der Suchmaschine Google Scholar für wissenschaftliche Fachtexte durchgeführt.

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

Zur Darstellung der Inzidenz des malignen Melanoms wurden aktuelle Daten (Referenzjahr 2014) der GEKID verwendet, die im Jahr 2017 publiziert wurden [51].

Aktuelle Daten zur Stadienverteilung inzidenter maligner Melanome bei Erwachsenen konnten einem Vortrag zur Versorgungssituation bei malignen Melanomen in Deutschland von Klug et al. 2014 aus dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister e.V. (KoQK) und der ADT entnommen werden. Darüber hinaus wurden Daten aus einem für Bristol-Myers Squibb (B-MS) erstellten Gutachten zur adjuvanten Therapie des Melanoms (Behandlungsbedarf und bisherige Behandlungspraxis) des ZDO [28] basierend auf den Daten des Zentralregisters Malignes Melanom (ZRMM) herangezogen.

Hinsichtlich der Frage nach der Resezierbarkeit des malignen Melanoms in den verschiedenen Krankheitsstadien wurden Daten aus dem US-Amerikanischen Programm „Surveillance Epidemiology and End Results (SEER17)“ des National Cancer Institute genutzt. Diese Daten enthalten Angaben zur Resezierbarkeit des malignen Melanoms für die Krankheitsstadien I bis III, differenziert nach Substadien. Die Daten wurden bereits in anderen Dossiers verwendet [53, 60, 61]. Für die Resezierbarkeit von Patienten in Stadium IV wurde auf Daten aus dem ZDO-Gutachten [28] zurückgegriffen.

Aufgrund fehlender Angaben zur Verteilung der inzidenten Fälle von malignem Melanom nach Substadien in den von Klug et al. 2014 publizierten Daten der KoQK und ADT wurden Daten des Tumorregisters München verwendet, die eine Ermittlung des prozentualen Anteils des jeweiligen Substadiums am Hauptstadium erlauben. Darüber hinaus wurden die Daten zur Substadienverteilung aus dem Gutachten des ZDO basierend auf den ZRMM-Daten genutzt [28].

Für die Berechnung der prävalenten Patienten wurden ebenfalls die aktuellen GEKID-Daten (Datenstand Juli 2017) mit der Inzidenz des Melanoms für die Jahre 2008 bis 2014 eingesetzt

[51]. Die Verteilung der Patienten nach Stadien sowie die Anteile für die Übergänge (von Stadium I und II zu Stadium III) wurden dem Gutachten des ZDO [28] entnommen. Für die Schätzung der Anzahl von Patienten in den Substadien IIIA bis IIIC wurden neben der Publikation von Garbe et al. [28] auch Studienergebnisse aus einer Publikation von Romano et al. [31] eingesetzt. Die Studie von Romano et al. [31], ergänzt um die Publikation von Rukowski et al. [57], wurde dann zur Schätzung der Anzahl der Patienten in den Substadien IIIA bis IIIC, die ein Rezidiv entwickeln, herangezogen. Die Studie von Romano et al. 2010 wurde dann schließlich noch einmal für die Schätzung der Verteilung der Stadien nach Rezidiv genutzt. Hinsichtlich der Resezierbarkeit wurden erneut die Daten aus dem US-Amerikanischen Programm „Surveillance Epidemiology and End Results (SEER17)“ des National Cancer Institute eingesetzt [53]. Für die Resezierbarkeit von Patienten in Stadium IV wurde auf Daten aus dem ZDO-Gutachten [28] zurückgegriffen.

Zur Bestimmung des Anteils von GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit und Daten des Statistischen Bundesamtes (Destatis) herangezogen. Informationen zur Anzahl der GKV-Versicherten mit Stand August 2017 (Stichtag 1. Juli 2017) wurden der Statistik KM6 entnommen. Die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland vom 13.06.2018 stammen vom Statistischen Bundesamt und basieren auf dem Zensus 2011. 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 E 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. DIMDI. ICD-10-GM Version 2018. Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut (C43-C44). Stand: 22.09.2017. Adresse: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/block-c43-c44.htm>. Aufgerufen am: 20.06.2018.
2. Sebastian G, Herrmann A. Klinik des primären Melanoms. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.
3. Anastassiou G, Bornfeld N. Therapie des Aderhautmelanoms. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. S. 223-32.

4. Figl A, Hauschild A, Schadendorf D. Behandlung von Melanomen der Schleimhäute und Meningen. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. S. 2015-221.
5. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013;499(7457):214-8.
6. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev*. 2006;20(16):2149-82.
7. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):527-34.
8. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe. Berlin, 2017 [cited 2018 Aug 09]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=948A3E9AB79E8DC462EBF6E05233BC98.2_cid363?_blob=publicationFile.
9. Bauer J. Risikofaktoren des Melanoms. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. S. 65-81.
10. Breitbart EW, Volkmer B, Voss S, Greinert R. Prävention von Hautkrebs. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. S. 85-95.
11. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):201-11.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening vom 15. November 2007. BAnz. Nr. 37 (S. 871) vom 06.03.2008. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-516/2007-11-15-KFU-Hautkrebsscreening_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 20.06.2018.
13. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(5):879-97.
14. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-206.
15. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American

- Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3622-34.
16. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001;14(5):280-90.
 17. Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH),. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.1. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. Juli 2018. Adresse: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Versi_on_3/LL_Melanom_Langversion_3.1.pdf. Aufgerufen am: 09.08.2018.
 18. American Joint Committee on Cancer. Implementation of AJCC 8th Edition Cancer Staging System. 2018 [cited 2018 June 19]; Available from: <https://cancerstaging.org/About/news/Pages/Implementation-of-AJCC-8th-Edition-Cancer-Staging-System.aspx>.
 19. 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 Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-92.
 20. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Uxbridge, UK: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; Stand: Juli 2018.
 21. Mrazek AA, Chao C. Surviving cutaneous melanoma: a clinical review of follow-up practices, surveillance, and management of recurrence. *Surg Clin North Am.* 2014;94(5):989-1002, vii-viii.
 22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma. Version 2.2018 - January 19, 2018.
 23. MSD. Fachinformation. IntronA® 18 Mio. I.E./3 ml, – 25 Mio. I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung. Hattfordshire, UK: Merck Sharp & Dohme Limited; Stand: Sep. 2017.
 24. EORTC. FDA approves adjuvant Yervoy in melanoma based on results fo EORTIC trial 18071. 2015. Adresse: <http://www.eortc.org/blog/2015/11/13/fda-approves-adjuvant-yervoy-in-melanoma-based-on-results-of-eortc-trial-18071/>. Aufgerufen am: 20.06.2018.
 25. EMA. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 28-31 May 2018. EMA/CHMP/352514/2018. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2018/05/WC500249580.pdf. Aufgerufen am: 20.06.2018.

26. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v126-32.
27. Harries M, Mohr P, Grange F, Ehness R, Benjamin L, Siakpere O, et al. Treatment patterns and outcomes of Stage IIIB/IIIC melanoma in France, Germany and the UK: A retrospective and prospective observational study (MELABIS). *Int J Clin Pract.* 2017;71(5).
28. Garbe C, Eigentler T, Keim U, Leiter U. Adjuvante Therapie des Melanoms: Behandlungsbedarf und bisherige Behandlungspraxis - Abschätzung des Behandlungsbedarfs auf der Grundlage von Zahlen des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Gutachten. Tübingen: Zentrum für Dermatoonkologie; 2017.
29. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2452-9.
30. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):522-30.
31. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3042-7.
32. Faries MB, Mozzillo N, Kashani-Sabet M, Thompson JF, Kelley MC, DeConti RC, et al. Long-Term Survival after Complete Surgical Resection and Adjuvant Immunotherapy for Distant Melanoma Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(13):3991-4000.
33. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, Warneke JA, Vetto JT, Redman BG, et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer.* 2011;117(20):4740-06.
34. FDA. FDA grants regular approval to nivolumab for adjuvant treatment of melanoma 2017. Adresse: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm590004.htm>. Aufgerufen am: 20.06.2018.
35. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Inzidenz nach Altersgruppen, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner 2014. Datenstand: 29.11.2017.
36. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz nach Altersgruppen im Jahr 2014. Diagramm. 2018.

37. Robert Koch-Institut (Hrsg.). Hautkrebs. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 22. Berlin: RKI; 2004.
38. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Berlin, 2010 [cited 2018 Aug 13]. URL: <http://www.gbe-bund.de/pdf/KID2010.pdf>.
39. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Berlin, 2012 [cited 2018 Aug 13]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile.
40. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Berlin, 2013 [cited 2018 Aug 13]. URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf.
41. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Berlin, 2015 [cited 2018 Aug 13]. URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf.
42. Robert Koch-Institut (Hrsg.). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI; 2010.
43. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Filter: Geschlecht, Jahre 1999-2014. Datenstand: 29.11.2017.
44. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Neuerkrankungs- und Sterbefälle, malignes Melanom (2004-2014). Diagramm. 2018.
45. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Mortalität, Fallzahlen in Deutschland. Filter: Geschlecht, Jahre 1999-2014. Datenstand: 29.11.2017.
46. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage Malignes Melanom (C43). Inzidenz, Alterstandardisierte Rate in Deutschland. Filter: Geschlecht, Jahre 1999-2014. Datenstand: 29.11.2017.
47. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Filter: Geschlecht, Jahr 2014. Datenstand: 29.11.2017.
48. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin, 2016.

49. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Filter: Geschlecht, Jahre 2004-2014. Datenstand: 29.11.2017.
50. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und –mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: Juli 2017. Adresse: <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland%202017.pdf>. Aufgerufen am: 20.06.2018.
51. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland - Neuerkrankungen (Inzidenz). Datenstand Juli 2017. Adresse: <http://www.gekid.de>. Aufgerufen am: 10.04.2018.
52. Klug S, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C, editors. Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland. [Vortrag] 31 Deutscher Krebskongress 20.02.2014; Berlin.
53. 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. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf. Aufgerufen am: 20.06.2018.
54. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom. Auswahlkriterien: Diagnosejahrgang 1998-2012, ohne DCO. Einschränkung auf das epidemiologische Einzugsgebiet. Datenbankstand 30.04.2013. Adresse: <https://tumorregister-muenchen.de/>. Aufgerufen am: 18.06.2018.
55. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med. 2016;375(19):1845-55.
56. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. Clin Epidemiol. 2016;8:109-22.
57. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in melanoma patients. Memo. 2014;7(2):83-6.
58. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitgliederstatistik KM6. Stichtag 1. Juli 2017. Adresse: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9156. Aufgerufen am: 18.06.2018.
59. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2011 [cited 2018 Jun 13]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Startseite.html>.

60. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (Opdivo®). Modul 3 A. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen. Stand: 10.07.2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-889/2015-07-10_Modul3A_Nivolumab.pdf. Aufgerufen am: 21.06.2018.
61. MS Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 3 B. Fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasierendes) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-931/2015-08-14_Modul3B_Pembrolizumab.pdf. Aufgerufen am: 20.06.2018.

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.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Zyklisch: alle 2 Wochen	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Der in Tabelle 3-3 angegebene Behandlungsmodus für Nivolumab entspricht der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von OPDIVO® [1] für die zu bewertende Indikation.

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Nivolumab einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion zu verabreichen. Für die Berechnung ergibt sich daraus ein Behandlungstag pro Zyklus. In der adjuvanten Therapie beträgt die maximale Behandlungsdauer 12 Monate. Eine Dosisescalation oder -reduktion wird nicht empfohlen. Eine Dosisverschiebung oder Behandlungsunterbrechung kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. Unter Berücksichtigung der Maximaldauer für die adjuvante Behandlung von 12 Monaten wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 26 Zyklen pro Jahr angenommen.

Das Vorgehen des beobachtenden Abwartens, welches als ZVT angesehen wird, ist patientenindividuell unterschiedlich.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknoten- beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Zyklisch: alle 2 Wochen	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknoten- beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	26	229 mg (1 x OPDIVO® 40 mg Durchstechflasche plus 2 x OPDIVO® 100 mg Durchstechflasche)	416 DDD inkl. Verwurf (DDD-Festlegung Nivolumab 15 mg parenteral; 26 Durchstechflaschen à 40 mg + 52 Durchstechflaschen à 100 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
DDD = Defined Daily Dose Stand ATC-Index mit DDD-Angaben: Mai 2018 [2]				

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).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

Basis für die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab ist die Fachinformation von OPDIVO® [1]. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-

Packungsgrößen-Kombination mit Zielsetzung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Nivolumab wird entsprechend den Angaben in der Fachinformation alle zwei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert [1]. Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland laut Mikrozensus des statistischen Bundesamtes [3] von 76,3 kg ergibt sich eine Dosis von je 229 mg, für die je Behandlungstag unter Einbeziehung des erforderlichen Verwurfs eine Durchstechflasche zu 4 ml (entspr. 40 mg) und zwei Durchstechflaschen zu 10 ml (entspr. je 100 mg) einzusetzen sind [1]. Die Packungen enthalten jeweils 1 Durchstechflasche.

Für Nivolumab ist nach der aktuellen, amtlichen ATC/DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) von Mai 2018 eine DDD von 15 mg parenteral festgelegt [2].

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

Angaben zum beobachtenden Abwarten

Das beobachtende Abwarten gestaltet sich patientenindividuell unterschiedlich. Daher sind konkrete Angaben zu benötigten Arzneimitteln oder sonstigen Therapien nicht möglich. Grundsätzlich unterscheidet sich die ärztliche Betreuung beim beobachtenden Abwarten nicht von der unter der Therapie mit Nivolumab, da für beide die Anforderungen der Nachsorge identisch sind. Konkrete Nachsorgeschemata, die für den deutschen Versorgungskontext relevant sind, enthält die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms Version 3.0 [4]. Entsprechend der S3-Leitlinie wird empfohlen, eine risikoadaptierte Nachsorge über einen Zeitraum von 10 Jahren durchzuführen. Konsens besteht, dass bei den R0-resezierten Stadien IIC – IV in den ersten 3 Jahren in 3-monatigen Abständen eine körperliche Untersuchung, eine Lymphknoten-Sonographie und eine Bestimmung des Tumormarkers S100B sowie in 6-monatigen Abständen bildgebende Untersuchungen zu veranlassen sind [4].

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		
Nivolumab (OPDIVO® 40 mg 1 Durchstechflasche)	523,06 €	492,94 € [1,77 €; 28,35 €]
Nivolumab (OPDIVO® 100 mg 1 Durchstechflasche)	1.291,17 €	1.218,52 € [1,77 €; 70,88 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
1) Rabatt nach § 130 SGB V. 2) Rabatt nach § 130a SGB V. Stand Lauer-Taxe: 01.08.2018 [5, 6]		

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 01.08.2018 berücksichtigt (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem) [5, 6].

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis angerechnet:

- 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.

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 [5, 6]. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 492,94 € für eine Packung OPDIVO 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche à 40 mg) sowie 1.218,52 € für eine Packung OPDIVO 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche à 100 mg).

Zu den möglichen und patientenindividuell unterschiedlichen Kosten für die ZVT „beobachtendes Abwarten“ können, wie bereits erläutert, keine konkreten Angaben erfolgen.

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels, Sonstige GKV-Leistungen

In der Kostendarstellung zu Nivolumab wird aufgrund der erforderlichen aseptischen Zubereitung der entsprechende pauschale Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern von 71 € pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet [7]. Daneben sind die Kosten gemäß EBM-Ziffer 02101 für die Infusionstherapie mit einem monoklonalen Antikörperpräparat anzusetzen [8].

Tabelle 3-R: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels, Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	26	1.846,00
Nivolumab	Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörpern, EBM 02101	16,73	1	26	434,98
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	k. A.	k. A.	k. A.	Patientenindividuell unterschiedlich
Stand EBM-Katalog: 2. Quartal 2018 [8] Herstellungszuschlag laut Anlage 3 Hilfstaxe [7]					

Bezüglich des beobachtenden Abwartens können keine Arzneimittel konkret benannt werden, sodass hier keine Angaben zu möglicherweise entstehenden Herstellungszuschlägen oder Infusionspauschalen erfolgen.

Kosten einer Interferon-Therapie

Da zur ZVT „beobachtendes Abwarten“ keine konkreten Angaben fassbar sind, werden zum Vergleich die Kosten für die laut S3-Leitlinie Melanom [4] anzubietende Interferon-Therapie dargestellt: „Patienten im AJCC-2009 Tumorstadium IIB/C und IIIA-C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.“ (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1a, 100 % Konsens.)

Bisher konnte noch für kein bestimmtes Interferon-Schema eine klare signifikante Überlegenheit gegenüber einem anderen gezeigt werden [4]. In einer Beobachtungsstudie, an der Patienten mit Melanom im Stadium IIIb/c teilnahmen, wurde für die 164 in Deutschland behandelten Patienten festgestellt, dass 32,9 % eine Interferontherapie erhielten [9]. Bei 15,2 % der Patienten wurde eine niedrig dosierte Interferontherapie angewendet, bei 11,0 % eine hochdosierte, bei 4,9 % eine intermediär dosierte und bei 1,8 % eine Therapie mit pegyliertem Interferon. D. h., bei der Mehrzahl der Patienten mit adjuvanter Interferontherapie ist davon auszugehen, dass die Kosten höher liegen als für niedrig dosierte Interferontherapie. Daher werden nachfolgend beispielhaft die Kosten einer hochdosierten Interferontherapie dargestellt.

Von den verfügbaren Interferonpräparaten ist lediglich Interferon alfa-2b zur Anwendung bei allen Patienten mit Melanom, die in hohem Maß rezidivgefährdet und nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei sind, zugelassen und kann daher bei Patientem mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung eingesetzt werden [10, 11]. Der Berechnung wird daher die in der Fachinformation von INTRON A [10, 11] enthaltene Hochdosistherapie zugrunde gelegt. Sie beginnt mit einer Induktionstherapie, während der Interferon alfa-2b in einer Dosis von 20 Millionen I.E./qm Körperoberfläche täglich für 5 Tage in der Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht wird. Die entsprechende Interferon-alfa-2b-Dosis wird einer 0,9%igen Kochsalzlösung zur Injektion hinzugefügt und als 20-minütige Infusion verabreicht. Für die anschließende Erhaltungstherapie beträgt die empfohlene Dosis 10 Millionen I.E./qm dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 48 Wochen, die subkutan verabreicht wird.

Interferon alfa-2b steht als INTRON A in Form von Durchstechflaschen (Packungen zu 2 Stück) mit 18 Mio. I.E./3 ml bzw. 25 Mio. I.E./2,5 ml oder als Mehrfachdosierungs-Pen (Packungen zu 1, 2 oder 8 Stück) mit 18 Mio., 30 Mio. bzw. 60 Mio. I.E. zur Verfügung. Der Berechnung des Verbrauchs wurde die – inklusive Verwurf – günstigste Kombination zugrunde gelegt. Aus einer laut Mikrozensus 2013 durchschnittlichen Körpergröße von 172 cm und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg resultiert eine durchschnittliche Körperoberfläche von ca. 1,9 qm [3]. Für die Induktionstherapie errechnet sich daraus eine Einzeldosis von 38 Mio. I.E. intravenös, wofür eine Durchstechflasche zu 18 Mio. I.E. plus eine Durchstechflasche zu 25 Mio. I.E. eingesetzt werden. Während der gesamten Induktionstherapie werden somit jeweils 10 Packungen zu 2 Stück in den Stärken 18 Mio. I.E. und 25 Mio. I.E. verbraucht. Die Erhaltungstherapie mit den errechneten 19 Mio. I.E. pro Einzeldosis kann am günstigsten mittels Mehrfachdosierungs-Pen zu 60 Mio. I.E. subkutan verabreicht werden. Ein Pen zu 60 Mio. I.E. reicht für drei Einzeldosen, sodass für die Erhaltungstherapie über 48 Wochen insgesamt 48 Mehrfachdosierungs-Pens zu 60 Mio. I.E. benötigt werden, die am günstigsten in Packungen zu 8 Stück erhältlich sind.

Für Interferon alfa-2b ist nach der aktuellen, amtlichen ATC/DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) von Mai 2018 eine DDD von 2 Mio. E parenteral festgelegt [2].

Tabelle 3-S: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für die Interferontherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Induktionstherapie				
Interferon alfa-2b	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	20	38 Mio. I.E. (1 x Intron A [®] 18 Mio. IE Durchstechflasche plus 1 x Intron A [®] 25 Mio. IE Durchstechflasche)	430 DDD incl. Verwurf (10 x 2 Stück Intron A [®] 18 Mio. IE Durchstechflaschen plus 10 x 2 Stück Intron A [®] 25 Mio. IE Durchstechflaschen)
Erhaltungstherapie				
Interferon alfa-2b	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	144	19 Mio. I.E. (1/3 x Intron A [®] PenSet 60 Mio. IE)	1440 DDD incl. Verwurf (6 x 8 Stück Intron A [®] PenSet 60 Mio. IE)
DDD = Defined Daily Dose; I.E. = Internationale Einheiten Stand ATC-Index mit DDD-Angaben: Mai 2018 [2]				

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte ergeben sich nach Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2018 folgende Preise aus Sicht der GKV: Für Packungen mit jeweils 2 Durchstechflaschen für INTRON A[®] 18 Mio. IE 516,80 € und für INTRON A[®] 25 Mio. IE 698,76 € sowie für eine Packung mit 8 INTRON A[®] PenSet 60 Mio. IE 5.794,24 € [12-14].

Tabelle 3-T: Kosten der Interferontherapie

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
Interferontherapie		
Interferon alfa-2b (INTRON A® 18 Mio. IE Durchstechflasche, Packung zu 2 Stück)	548,32 €	516,80 € [1,77 €; 29,75 €]
Interferon alfa-2b (INTRON A® 25 Mio. IE Durchstechflasche, Packung zu 2 Stück)	740,94 €	698,76 € [1,77 €; 40,41 €]
Interferon alfa-2b (INTRON A® PenSet 60 Mio. IE, Packung zu 8 Stück)	6.143,60 €	5.794,24 € [1,77 €; 347,59 €]
1) Rabatt nach § 130 SGB V 2) Rabatt nach § 130a SGB V Stand Lauer-Taxe: 01.08.2018 [12-14]		

Zusätzlich fallen für die Herstellung der während der Induktionsphase intravenös zu verabreichenden parenteralen Lösung ein pauschaler Zuschlag von 54,00 € und die Kosten für die Trägerlösung (Apothekeneinkaufspreis minus 10 %) an [7, 15]. Die Infusionspauschale wird nach EBM-Ziffer 02100 ebenfalls für jede der dabei erforderlichen 20 Infusionen pro Jahr berücksichtigt [8].

Tabelle 3-U: Kosten der Interferontherapie, 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)
Interferontherapie					
Interferon alfa-2b	Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung	54,00	5	20	1.080,00
Interferon alfa-2b	0,9% ige Kochsalzlösung für die Herstellung der parenteralen Lösung (Isotone Natriumchlorid-Lösung 0,9% BC 50 ml, 20 Stück, Apothekeneinkaufspreis abzgl. 10%)	0,87	5	20	17,50
Interferon alfa-2b	Intravenöse Infusion von mindestens 10 min, EBM 02100	6,07	5	20	121,40
Herstellungszuschlag laut Anlage 3 Hilfstaxe [7] Stand Lauer-Taxe: 01.08.2018 [15] Stand EBM-Katalog: 2. Quartal 2018 [8]					

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom

Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26
Nivolumab	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörpern, EBM 02101	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Herstellungszuschlag laut Anlage 3 Hilfstaxe [7] Stand EBM-Katalog: 2. Quartal 2018 [8]				

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.

Zu Nivolumab wird für jede der 26 Infusionen im Jahr der entsprechende pauschale Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Zubereitung gemäß Hilfstaxe abgebildet [7] sowie die jeweils anfallenden Kosten für die Infusionstherapie mit einem monoklonalen Antikörperpräparat, die auf Basis des EBM-Katalogs des 2. Quartals 2018 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung nach der EBM-Ziffer 02101 [8] berechnet werden.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00
Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörpern, EBM 02101	16,73
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich
Stand EBM-Katalog: 2. Quartal 2018 [8]	

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

Der pauschale Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern beträgt 71 € pro applikationsfertiger Zubereitung [7]. Die Infusionskosten nach EBM-Ziffer 02101 belaufen sich jeweils auf 16,73 € [8].

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.846,00	5.508.464,00 – 6.977.880,00
Nivolumab	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörpern, EBM 02101	434,96	1.297.980,32 – 1.644.224,40
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Herstellungszuschlag laut Anlage 3 Hilfstaxe [7] Stand EBM-Katalog: 2. Quartal 2018 [8]				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	78.460,46 (76.179,48+ 1.846,00+434,98)	234.126.012,64 – 296.580.538,80
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
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.			
Herstellungszuschlag laut Anlage 3 Hilfstaxe [7] Stand Lauer-Taxe: 01.08.2018 [5, 6] Stand EBM-Katalog: 2. Quartal 2018 [8]			

Die Jahrestherapiekosten betragen aus GKV-Perspektive mit Stand 01.08.2018 für Nivolumab pro Patient 78.460,46 € und bezogen auf die Gesamtpopulation 234.126.012,64 € bis 296.580.538,80 € pro Jahr.

Zum Vergleich werden die Jahrestherapiekosten einer Interferontherapie beschrieben (Begründung siehe oben). Sie betragen aus Sicht der GKV mit Stand 01.08.2018 pro Jahr pro Patient 48.139,94 € und bezogen auf die Gesamtpopulation 143.649.580,96 € bis 181.968.973,20 €

Tabelle V: Jahrestherapiekosten für die GKV für die Interferontherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Interferon alfa-2b	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	48.139,94 (46.921,04+1.080,00+17,50+121,40)	143.649.580,96- 181.968.973,20
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.			
Herstellungszuschlag laut Anlage 3 Hilfstaxe [7] Stand Lauer-Taxe: 01.08.2018 [12-15] Stand EBM-Katalog: 2. Quartal 2018 [8]			

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.

Mit Nivolumab wurde erstmals seit vielen Jahren ein Wirkstoff für die adjuvante Therapie des fortgeschrittenen Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach Komplettresektion zugelassen. Für die Kombination Dabrafenib/Trametinib liegt eine *positive opinion* zur Zulassung für die adjuvante Therapie bei Melanom mit BRAF-V600-Mutation im Stadium III nach Komplettresektion vor [16]. Pembrolizumab befindet sich aktuell im Zulassungsverfahren für die adjuvante Therapie bei Melanom. Darüber hinaus ist Interferon alfa-2b seit vielen Jahren für die adjuvante Therapie bei Melanom zugelassen bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei sind [10]. Schließlich erwähnt die aktuelle S3-Leitlinie für die adjuvante Therapie des Melanoms auch Ipilimumab als Option, obwohl es in Europa nicht entsprechend zugelassen ist [4].

Vor diesem Hintergrund sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Eine begründete und belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Nivolumab ist aus diesen Gründen direkt nach der Zulassung für die adjuvante Therapie des fortgeschrittenen Melanoms nicht möglich. Dennoch werden im Folgenden mögliche Einflussfaktoren auf den zu erwartenden Versorgungsanteil für Nivolumab dargestellt.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

In der Versorgungsrealität wird nicht für alle Patienten mit Melanom bei Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach Komplettresektion eine adjuvante Therapie mit Nivolumab indiziert sein, da anzunehmen ist, dass ein Teil der Patienten aus klinischen Gründen wie insbesondere der allgemeinen Konstitution des Patienten oder dem Vorliegen anderer Grunderkrankungen keine adjuvante Therapie erhalten wird. Auch individuelle Präferenzen werden dazu führen, dass ein Teil der Patienten nicht mit einer adjuvanten Therapie versorgt werden wird.

Auch wenn die oben genannten Gründe nicht gegen eine adjuvante Therapie mit Nivolumab sprechen, könnten folgende Gegebenheiten dazu führen, dass Nivolumab in der adjuvanten Therapie nicht zum Einsatz kommt:

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

Kontraindikationen

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

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter der adjuvanten Therapie mit Nivolumab bei Melanom konnten bislang ausschließlich innerhalb der Zulassungsstudien gewonnen werden. Eine Übersicht der Abbruchrate ist der nachfolgenden Tabelle 3-W zu entnehmen.

Tabelle 3-W: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter adjuvanter Therapie mit Nivolumab

Studien	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Therapieabbruch unter Nivolumab wegen UE
CA209-238	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	10,8 % (49/452) ^a
UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)		
a) Therapieabbruch wegen UE. Es wurden alle UE berücksichtigt, die ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. (Abschnitt 4.3.2.1.3.1.5 in Modul 4 I vom 27.08.2018).		

Versorgungssituation mit den zugelassenen Therapien

Bis zur Zulassung von Nivolumab war lediglich Interferon alfa-2b für eine vergleichbare Anwendung in der adjuvanten Therapie des Melanoms zugelassen. Wie in Abschnitt 3.2.2 bereits ausgeführt, war die Bedeutung von Interferon alfa-2b in der hier relevanten Indikation (adjuvante Therapie von Erwachsenen mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach Komplettresektion) bisher schon gering. Aufgrund der Evidenzlage und der schlechten Verträglichkeit empfiehlt die gültige S3-Leitlinie, für Patienten mit Lymphknotenbeteiligung eine Interferontherapie lediglich anzubieten [4]. Aus diesen Gründen wurde auch vom G-BA Interferon nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab benannt (siehe Abschnitt 3.1). Da nun besser wirksame und verträgliche Alternativen zur Verfügung stehen und die Zulassung weiterer Therapieoptionen zu erwarten ist, wird die ohnehin schon geringe Bedeutung von Interferon voraussichtlich rasch weiter zurückgehen.

Zur künftigen Bedeutung der Kombination Dabrafenib/Trametinib, für die eine *positive opinion* zur Zulassung für die adjuvante Therapie bei Melanom bereits vorliegt [16], kann zum Zeitpunkt der Dossiererstellung wenig Konkretes gesagt werden. Da die Zulassung auf Patienten mit BRAF-V600-Mutation im Stadium III nach Komplettresektion beschränkt ist, ist schon aus diesem Grund mit einem geringeren möglichen Versorgungsanteil als für Nivolumab zu rechnen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Aufgrund der oben beschriebenen Situation ist eine belastbare Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile kurz nach der Zulassung von Nivolumab für die adjuvante Therapie des Melanoms nicht möglich. Erschwert wird die Einschätzung zusätzlich dadurch, dass weitere Therapieoptionen für die adjuvante Therapie kurz vor der Zulassung stehen bzw. eine Zulassung in nächster Zeit zu erwarten ist. Der Bedarf für eine adjuvante Therapie im Anwendungsgebiet von Nivolumab dürfte allerdings als hoch einzuschätzen sein, da es bisher keine vergleichbare zugelassene Alternative gab. Da außerdem für die Anwendung von Nivolumab, auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, bereits Erfahrungen über einige Jahre vorliegen, ist von einem eher höheren Versorgungsanteil auszugehen.

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 mit Stand 01.08.2018 (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. Die durchschnittliche Körpergröße und Körperoberfläche, die für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung (Mikrozensus 2013).

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung ebenso in die Gesamtschau miteinbezogen wie aus aktuellen Leitlinien zum malignen Melanom.

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden der aktuell gültigen S3-Leitlinie, den Fachinformationen zu Nivolumab und INTRON A, dem Modul 4 I des vorliegenden Dossiers sowie der *positive Opinion* der EMA zu Dabrafenib/Trametinib 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. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Uxbridge, UK: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; Stand: Juli 2018.
2. Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) im AOK-Bundesverband GbR; 2018.
3. Destatis. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung 2013. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2014.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.1. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. Juli 2018. Adresse: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.1.pdf. Aufgerufen am: 09.08.2018.
5. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe. Opdivo 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 4 ml. Datenbankabfrage vom 01.08.2018.
6. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe. Opdivo 10mg/lm Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 10 ml. Datenbankabfrage vom 01.08.2018.
7. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe. Preisbildung für parenterale Lösungen. Änderungsfassung mit Stand 1. Januar 2018. Adresse: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr

- [aege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf](#). Aufgerufen am: 15.08.2018.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal. 2018. Adresse: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2018.pdf. Aufgerufen am: 19.06.2018.
 9. Harries M, Mohr P, Grange F, Ehness R, Benjamin L, Siakpere O, et al. Treatment patterns and outcomes of Stage IIIB/IIIC melanoma in France, Germany and the UK: A retrospective and prospective observational study (MELABIS). *Int J Clin Pract.* 2017;71(5).
 10. MSD. Fachinformation. IntronA® 18 Mio. I.E./3 ml, – 25 Mio. I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung. Hattfordshire, UK: Merck Sharp & Dohme Limited; Stand: Sep. 2017.
 11. MSD. Fachinformation. IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen. Hattfordshire, UK: Merck Sharp & Dohme Limited; Stand: Sep. 2017.
 12. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe. Intron A 18 Mio IE Injektionslösung. Datenbankabfrage vom 01.08.2018.
 13. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe. Intron A 25 Mio IE Injektionslösung. Datenbankabfrage vom 01.08.2018.
 14. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe. Intron A PenSet 60 Mio IE Inj.Lsg.8Pen+Nad.+Tupf. Datenbankabfrage vom 01.08.2018.
 15. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe. Isotone NaCl Lösung 0,9% Glasfl.Inj.Lösung. Datenbankabfrage vom 01.08.2018.
 16. EMA. Summary of opinion (post authorisation). Tafinlar. Dabrafenib. 26 July 2018. EMA/CHMP/457561. 2018. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002604/WC500252516.pdf. Aufgerufen am: [cited 2018 Aug 15].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Nivolumab [1].

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

OPDIVO als Monotherapie

Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen **oder** 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1) je nach Indikation, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Nivolumab-Monotherapie	
Indikation*	Empfohlene Dosis und Infusionszeit
Melanom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Nierenzellkarzinom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten
Klassisches Hodgkin-Lymphom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten
Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten
Urothelkarzinom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten
*Gemäß der Monotherapie-Indikation in Abschnitt 4.1.	

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

Adjuvante Behandlung des Melanoms

Die empfohlene OPDIVO-Dosis beträgt 3 mg/kg Nivolumab intravenös über 60 Minuten alle 2 Wochen verabreicht.

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

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

Melanom

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Nivolumab kombiniert mit anschließender Gabe von 3 mg/kg Ipilimumab alle 3 Wochen für die ersten 4 Anwendungen. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher die Nivolumab-Monotherapie entweder mit 240 mg alle 2 Wochen **oder** 480 mg alle 4 Wochen intravenös verabreicht wird, wie in Tabelle 2 dargestellt. Die erste Anwendung der Nivolumab-Monotherapie sollte

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab erfolgen, falls 240 mg alle 2 Wochen verabreicht werden; oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab erfolgen, falls 480 mg alle 4 Wochen verabreicht werden.

Tabelle 2: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab		
	Kombinationsphase, alle 3 Wochen für 4 Dosiszyklen	Monotherapiephase
Nivolumab	1 mg/kg über 30 Minuten	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Ipilimumab	3 mg/kg über 90 Minuten	-

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab, sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Untypisches Ansprechen (z. B. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumorgroße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 3 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

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

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

OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

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

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

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

Spezielle Patientenpopulationen Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung (siehe Tabellen 1 und 2) verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 μm verabreicht werden.

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

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

Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

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

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

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

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Unter der Behandlung mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die

Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf. Krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

Bei symptomatischer Hypothyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

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

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird.

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

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

In seltenen Fällen wurden SJS und TEN berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN auftreten, sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1% der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom und myasthenes Syndrom, Enzephalitis, Gastritis, Sarkoidose, Duodenitis, Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

In seltenen Fällen wurde Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, sollte er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Nivolumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Nivolumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden

Infusionsreaktionen

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

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Fortgeschrittenes Melanom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von den klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Patienten mit okulärem/uvealem Melanom waren von den klinischen Studien zum Melanom ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Studie CA209037 Patienten ausgeschlossen, die eine Nebenwirkung vom Grad 4 hatten, die in Zusammenhang mit einer anti-CTLA-4-Therapie stand (siehe Abschnitt 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit hoher Tumor-PD-L1-Expression ($PD-L1 \geq 1\%$) war ähnlich bei der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und der Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie. Bevor eine Behandlung mit der Kombination eingeleitet wird, wird den Ärzten empfohlen, die individuellen Patienten- und Tumorcharakteristika sorgfältig unter Berücksichtigung des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Kombination relativ zur Nivolumab-Monotherapie zu bewerten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Anwendung von Nivolumab bei Melanom-Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit

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

Adjuvante Behandlung des Melanoms

Es gibt keine Daten zur adjuvanten Behandlung bei Melanom-Patienten mit folgenden Risikofaktoren (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1):

- Patienten mit vorheriger Autoimmunerkrankung und jeder Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Cortikosteroiden (≥ 10 mg Prednison oder äquivalent täglich) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten erfordert,

- Patienten mit vorheriger Melanomtherapie (außer Patienten mit Operation, adjuvanter Strahlentherapie nach neurochirurgischer Resektion wegen Läsionen des Zentralnervensystems und zuvor adjuvanter Behandlung mit Interferon, welche ≥ 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde),
- Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper (einschließlich Ipilimumab oder eines anderen Antikörpers oder Arzneimittels, das spezifisch auf T-Zell-Co-Stimulation oder Checkpoint-Wege abzielt),
- Patienten unter 18 Jahren.

Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder einer Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten hatten, waren von den klinischen Studien bei NSCLC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

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

Nierenzellkarzinom

Patienten wurden von der pivotalen Studie zum Nierenzellkarzinom ausgeschlossen bei Vorhandensein von Gehirnmetastasen oder Gehirnmetastasen in der Vorgeschichte, bei aktiver Autoimmunerkrankung oder bei einer Erkrankung, die eine Behandlung mit einer systemischen Immunsuppression erfordert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Klassisches Hodgkin-Lymphom

Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung und symptomatischer interstitieller Lungenerkrankung waren von den klinischen Studien zum cHL ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) bei klassischem Hodgkin-Lymphom

Vorläufige Ergebnisse der Nachbeobachtung der Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die sich nach der Behandlung mit Nivolumab einer allogenen HSZT unterzogen haben, zeigten eine höhere Anzahl an akuten Fällen von Transplantat-Wirt-Reaktionen (akute Graft-versus-Host-Krankheit = aGvHD) und transplantatbezogener Mortalität (TRM) als erwartet. Bis weitere Daten verfügbar werden, sollte im Einzelfall nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens einer allogenen HSZT und des möglicherweise erhöhten Risikos von transplantatbezogenen Komplikationen individuell entschieden werden (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die nach allogener HSZT mit Nivolumab behandelt wurden, rasch einsetzende und schwere Transplantat-Wirt-Reaktionen (GvHD), einige mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die Behandlung mit Nivolumab kann das Risiko schwerer GvHD und Todesfälle bei Patienten erhöhen, die zuvor eine allogene HSZT hatten, vor allem bei Patienten mit GvHD in der Vorgeschichte. Der Nutzen einer Behandlung mit Nivolumab sollte bei diesen Patienten gegenüber dem möglichen Risiko abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kopf-Hals-Tumoren

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, aktiver Autoimmunerkrankung, Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern oder Karzinomen mit primärer Lokalisation im Nasopharynx oder in der Speicheldrüse waren von der klinischen Studie bei SCCHN ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf beginnen. Bei Kopf-Hals-Tumoren wurde innerhalb der ersten 3 Monate bei den mit Nivolumab behandelten Patienten eine höhere Anzahl an Todesfällen beobachtet verglichen mit den mit Docetaxel behandelten Patienten. Faktoren, die in Verbindung mit frühen Todesfällen standen, waren ECOG Performance Status, schnelle Krankheitsprogression auf die vorherige Platintherapie und hohe Tumorlast.

Urothelkarzinom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, waren von den klinischen Studien beim Urothelkarzinom ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

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

Patientenkarte

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Arten von Wechselwirkungen

Systemische Immunsuppression

Vor Beginn der Nivolumab-Behandlung sollte die Anwendung systemischer Corticosteroide und anderer Immunsuppressiva wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Nivolumab-Behandlung jedoch können systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen

angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung systemischer Corticosteroide nach Beginn der Nivolumab-Behandlung ein Ansprechen auf Nivolumab anscheinend nicht ausschließt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es unwahrscheinlich, dass Nivolumab die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[...]

4.9 Überdosierung

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

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat

Natriumchlorid

Mannitol (E421)

Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)

Polysorbat 80

Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)

Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. OPDIVO sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

40 mg/4 ml und 100 mg/10 ml Durchstechflaschen: 3 Jahre

240 mg/24 ml Durchstechflasche: 2 Jahre.

Nach dem Öffnen:

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

Nach der Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

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

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 48 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur von bis zu 25 °C und bei Raumbeleuchtung gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

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

Nivolumab Monotherapie:

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

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

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

Die Gesamtdosis Nivolumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg x die empfohlene Dosis in mg/kg.

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

Zubereitung der Infusion

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

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

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

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

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

SCHRITT 1

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

SCHRITT 2

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

- Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

Anwendung

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

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

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

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

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

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

Entsorgung

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

In Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss [1].

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 107c 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:

Risk-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von OPDIVO® muss sich der Zulassungsinhaber in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde hinsichtlich Inhalt und Format des

Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und jeglicher anderen Aspekte des Programms abstimmen.

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

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

- Schulungsmaterial für Ärzte [3]
- Patientenkarte [4].

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von B-MS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte [3] und eine Patientenkarte [4] erstellt wurden. Einzelheiten sind im folgenden Abschnitt 3.4.4 beschrieben.

„Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss das Addendum zum abschließenden Studienbericht für die Studie CA209205 vorlegen, in welchem die OS-Daten und Daten zum Ablaufplan des Medikationsabbruchs der Kohorte C berichtet werden.	30. Juni 2021
2. Der Zulassungsinhaber muss die finalen Daten zum Gesamtüberleben (OS) für die Studie CA209238 vorlegen: Eine randomisierte, doppel-blinde Phase-III-Studie mit OPDIVO versus Yervoy bei Patienten, die eine komplette Resektion des Melanoms im Stadium IIIb/c oder Stadium IV erhalten haben.	4Q2020
<p>3. Die Untersuchungen zur Verwendbarkeit von Biomarkern für die Einschätzung der Wirksamkeit von Nivolumab und/oder Nivolumab + Ipilimumab Kombinationstherapie sind fortzuführen, insbesondere:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weitergehende Untersuchung der Eignung anderer Biomarker außer dem PD-L1-Expressionsstatus auf Tumorzellmembranlevel durch IHC (z.B. andere Methoden/Assays und damit verbundene Grenzwerte, die sich als empfindlicher und spezifischer erweisen könnten, um das Ansprechen auf eine Behandlung voraussagen zu können, basierend auf PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrierenden Lymphozyten mit Messung der CD8+T-Dichte, RNA-Signatur, etc.) zur Voraussage einer Wirksamkeit der Nivolumab-Therapie. Diese werden für die zugelassenen Indikationen zur Verfügung gestellt: <ul style="list-style-type: none"> - NSCLC: Studien CA209017, CA209057 und CA209026 - RCC: Studien CA209025 und CA209009 - UC: Studien CA209275 und CA209032 2. Weitergehende Untersuchungen der Eignung anderer Biomarker außer dem PD-L1-Expressionsstatus auf Tumorzellmembranlevel durch IHC (z. B. andere genomisch basierte Methoden/Assays und damit verbundene Grenzwerte, die sich als empfindlicher und spezifischer erweisen könnten, um das Ansprechen auf eine Behandlung voraussagen zu können, basierend auf PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrierenden Lymphozyten mit Messung der CD8+T-Dichte, RNA-Signatur, Expression von Komponenten Antigenpräsentierender Strukturen und/oder Inhibitions-Checkpoint-Rezeptor/Liganden innerhalb des Tumors, etc.) zur Voraussage einer Wirksamkeit der Nivolumab + Ipilimumab Kombinationstherapie im Rahmen der Melanom-Studien CA209038, CA209067 oder CA209069. Zusätzlich wird der Status von zirkulierenden Myeloid-abgeleiteten Suppressor-Zellen in der Studie CA209038 untersucht. 3. Weitergehende Untersuchung der Eignung anderer Biomarker außer dem PD-L1-Expressionsstatus auf Tumorzellmembranlevel durch IHC (z. B. andere Methoden/Assays und damit verbundene Grenzwerte, die sich als empfindlicher und spezifischer erweisen könnten, um das Ansprechen auf eine Behandlung voraussagen zu können, basierend auf PD-L1 (auf Tumor- und Tumor-assoziierten Immunzellen), PD-L2, tumorinfiltrierende Lymphozyten mit Messung der CD8+T-Dichte, RNA-Signatur, Tumor-Mutationslast) als prädiktiv für die Wirksamkeit der adjuvanten Nivolumab-Therapie. Dies wird für die zugelassenen Indikationen vorgesehen: <ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante Behandlung des Melanoms (Monotherapie): Studie CA209238 4. Weitergehende Untersuchung zur Interaktion zwischen PD-L1- und PD-L2-Expression in den Phase-I-Studien CA209009, CA209038 und CA209064. - Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll die vollständigen Reports bzgl. der analytischen Studienmethoden und Validierung für PD-L1- und PD-L2-Assays, welche in den Studien CA209009, CA209038 und 	<p>30. Juni 2018</p> <p>30. Juni 2018</p> <p>30. Juni 2018</p> <p>31. März 2019</p> <p>31. März 2019</p> <p>31. Dezember 2017</p>

Beschreibung	Fällig am
CA209064 angewendet wurden einschließlich einer Diskussion der Leistungsmerkmale (Assay Limitierungen und Robustheit) vorlegen. Ein Vergleich der PD-L1- und PD-L2-Expression in diesen Studien mit den in der Literatur berichteten Daten soll ebenfalls enthalten sein.	
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll aktualisierte Pläne bzgl. potenzieller weiterer Untersuchungen der PD-L2-Expression auf Immunzellen bei verfügbaren Proben aus klinischen Studien (für CA209009, CA209038 und CA209064) vorlegen.	30. Juni 2018
5. Weitergehende Untersuchung der assoziativen Analysen zwischen PD-L1- und PD-L2-Expression, die in den Studien CA209066, CA209057 und CA209025 durchgeführt werden.	30. Juni 2018
6. Weitergehende Untersuchung in der Studie CA209141 zum Zusammenhang von verbesserten klinischen Ergebnissen bei Nivolumab und der Anwesenheit von:	
- PD-L2 Expression	30. September 2018
- Hoch entzündetem Phänotyp.	30. September 2018
7. Weitergehende Untersuchung der frühzeitigen Identifikation derjenigen Patienten mit Urothelkarzinom, die bzw. die nicht von der Therapie mit Nivolumab profitieren, und zum Zusammenhang von verbesserten klinischen Ergebnissen bei Nivolumab und der Anwesenheit von:	
- Mutationslast und Neoantigenlast, PD-L1-Expression auf Tumorzellen und Tumor-assoziierten Immunzellen, soweit möglich mithilfe von validierten Ansätzen.	30. Juni 2018

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Im Rahmen der Indikationserweiterung für die adjuvante Behandlung des Melanoms stimmten PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) und CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMA (European Medicines Agency) der Version 12.3 des RMP zu.

Im finalen CHMP extension of indication variation assessment report zu dieser Indikationserweiterung vom 28.06.2018 werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [5].

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

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

In der Rubrik fehlender Informationen werden die Patientengruppen der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren (pädiatrische Patienten), ältere Patienten mit cHL ≥ 65 Jahren und SCCHN ≥ 75 Jahren, Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen und diejenigen, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, sowie Patienten, die eine Influenza Impfung erhalten haben, aufgeführt [5]. Bezüglich Patienten mit Hirnmetastasen fehlen indikationsspezifische Informationen: bei fortgeschrittenem Melanom, SCCHN und Urothelkarzinom zu aktiven Hirn- oder Leptomeningealmetastasen, bei NSCLC zu aktiven Hirnmetastasen und bei RCC in der Vorgeschichte sowie zu derzeitigen Hirnmetastasen [5].

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studien CA209-234 und CA209-835 vor. Die Studie CA209-234 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit den wichtigen identifizierten Risiken bei Patienten mit Lungenkarzinom oder Melanom in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion, Endokrinopathien, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und ihr Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Im 4. Quartal 2024 soll der finale Studienbericht eingereicht werden. Die Studie CA209-835 ist vorgesehen, um mit einer Transplantation verbundene Komplikationen nach vorheriger Nivolumab-Therapie zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der allogenen HSZT nach einer Nivolumab-Therapie adressiert und die Sicherheit im Postmarketing-Einsatz untersucht. Neben den jährlichen Berichten und dem Interimsreport soll der finale Studienbericht im 4. Quartal 2022 eingereicht werden [5].

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

Tabelle 3-X: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 sowie in der Gebrauchsinformation; <ul style="list-style-type: none"> • Anleitung zum Management der Nebenwirkungen für Ärzte • Patientenkarte 	Im Postmarketing Fragebogen zur Myotoxizität; Im Postmarketing pharmakoepidemiologische Studie CA209-234
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Im Postmarketing pharmakoepidemiologische Studie CA209-234
Wichtige potentielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3.	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Kardiale Arrhythmien (nur in der Indikation vorbehandelte Patienten mit Melanom)	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab bei cHL	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8; <ul style="list-style-type: none"> • Anleitung zum Management der Nebenwirkungen für Ärzte • Patientenkarte 	Registerstudie CA209-835
Risiko einer GvHD unter Nivolumab nach allogener HSZT	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8; <ul style="list-style-type: none"> • Anleitung zum Management der Nebenwirkungen für Ärzte • Patientenkarte 	keine
Fehlende Informationen		
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren	Fachinformation Abschnitt 4.2	Zwei mit der EMA abgestimmte PIPs
ältere Patienten mit cHL \geq 65 Jahren und SCCHN \geq 75 Jahren	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1	Keine
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5	Keine

systemische Immunsuppressiva erhalten haben		
Patienten, die eine Influenza Impfung erhalten haben	Sicherheitsmonitoring und Signaldetektion: Feststellung eines kausalen oder möglichen Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit Nivolumab und dem Auftreten von Komplikationen bei der Influenza-Impfung	Keine
Patienten mit Hirnmetastasen: fortgeschrittenes Melanom, SCCHN und UC – aktive Hirn- oder leptomeningeale Metastasen NSCLC – aktive Hirnmetastasen RCC – anamnestiche oder derzeitige Hirnmetastasen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine
cHL = klassisches Hodgkin-Lymphom; HSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PIP = Paediatric investigation plan; RCC = Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma); SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck); SmPC = Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics); UC = Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)		

Quelle: CHMP extension of indication variation assessment report zur Indikationserweiterung vom 28.06.2018 [5].

Umsetzung der Maßnahmen durch B-MS

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

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

Die **Informationsbroschüre für Ärzte** [3] „Informationen zur Risiko-Minimierung für medizinische Fachkräfte“ beinhaltet Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und Behandlung minimiert werden können.

Weiterhin enthält die Informationsbroschüre für Ärzte eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen, die auf den Daten aus klinischen Studien mit Nivolumab basieren. Darin werden relevante Informationen (Symptome, Häufigkeit, Schweregrad, sowie Behandlung bzw. Nachsorge soweit zutreffend) unter anderem für folgende Gesundheitsrisiken beschrieben.

- Immunvermittelte Pneumonitis

- Immunvermittelte Kolitis
- Immunvermittelte Hepatitis
- Immunvermittelte Hautveränderungen
- Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
- Immunvermittelte Endokrinopathien
- Infusionsreaktionen
- Weitere immunvermittelte Nebenwirkungen

Unter den weiteren immunvermittelten Nebenwirkungen wird auch ein mögliches Risiko von Komplikationen bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei klassischem Hodgkin Lymphom (cHL) aufgeführt.

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

Die Informationsbroschüre für Ärzte beinhaltet außerdem wichtige Informationen für Ärzte und Pflegekräfte bezüglich des Absetzens von Nivolumab:

- bei erneutem Auftreten jeglicher Grad 3 immunvermittelter Nebenwirkung
- bei jeglicher Grad 4 immunvermittelter Nebenwirkung,
- beim ersten Auftreten der folgenden Grad 3 immunvermittelter Nebenwirkungen: Pneumonitis, Diarrhoe / Kolitis (nur bei Kombinationsbehandlung mit Nivolumab und Ipilimumab), Erhöhung der AST- / ALT- / Bilirubinwerte, Nebenniereninsuffizienz oder Myokarditis,
- bei jeglicher immunvermittelter Nebenwirkungen des Grades 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation fortbestehen,
- wenn es nicht möglich ist, die Kortikosteroid-Dosis auf 10 mg Prednison (8 mg Methylprednisolon) oder Äquivalent pro Tag zu reduzieren.

Zudem werden die Adressen für die Meldung von Verdachtsfällen der Nebenwirkungen unter Nivolumab aufgelistet sowie Kontaktdaten von B-MS für weitergehende Informationen bekannt gegeben.

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

- Probleme mit der Lunge wie Atembeschwerden oder Husten,

- Probleme mit Magen und Darm wie Diarrhö (wässriger, dünner oder weicher Stuhl), Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches,
- Lebersymptome wie Gelbfärbung der Augen oder Haut, Schmerzen an der rechten Bauchseite oder Müdigkeit,
- Nierensymptome wie verminderte Harnmenge,
- Diabetes-Symptome wie übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Müdigkeit, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein und erhöhte Harnmenge,
- Hautreaktionen wie Hautausschlag mit oder ohne Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut (möglicherweise tödlich), Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen,
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen mit Symptomen wie Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Abgeschlagenheit, extreme Müdigkeit, Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen (z. B. verminderter Geschlechtstrieb, Reizbarkeit, Vergesslichkeit),
- Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßiger Herzschlag, Herzklopfen
- Symptome der Muskeln wie Muskelschmerzen, Steifheit, Schwäche, Verwirrung, verringerte Harnmenge, dunklen Urin oder schwere Erschöpfung,
- andere Anzeichen wie schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen, Schmerzen im Oberbauch, verminderter Appetit, Übelkeit oder Erbrechen, Verdauungsbeschwerden oder Sodbrennen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine oder Schwierigkeiten beim Gehen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Zeichen oder Symptome einer Entzündung des Gehirns, die Kopfschmerzen, Fieber, Krampfanfälle, Nackensteifheit, Müdigkeit, Verwirrtheit, Schwäche oder Benommenheit beinhalten kann.

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab jederzeit während oder Monate nach Ende der Therapie auftreten können. Für weitere Informationen zu den Nebenwirkungen von Nivolumab werden in der Patientenkarte entsprechende Kontaktdaten von B-MS bekannt gegeben sowie auf die Fachinformation verwiesen [4].

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 zugrunde, insbesondere die Fachinformation [1], der Anhang II der Produktinformation [2] und der finale CHMP extension of indication variation assessment report vom 28.06.2018 [5]. Des Weiteren wurden die Informationsbroschüre für behandelnde Ärzte [3] sowie die Patientenkarte [4] 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. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Uxbridge, UK: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; Stand: Juli 2018.
2. Bristol-Myers Squibb. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. OPDIVO 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Anhang II. Uxbridge, UK: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; 2018.

3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO® (Nivolumab) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Informationen zur Risiko-Minimierung für Medizinische Fachkräfte. Leitfaden für die Anwendung. Version 11.0 05/2018. Adresse: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-11.0_Leitfaden.pdf?__blob=publicationFile&v=14. Aufgerufen am: 15.08.2018.
4. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO® (Nivolumab) Patientenkarte. Version 11.0. 05/2018. Adresse: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-11.0_Patientenkarte.pdf?__blob=publicationFile&v=10. Aufgerufen am: 15.08.2018.
5. EMA. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab Procedure No. MEA/H/C/003985/II/0041. Marketing authorisation holder (MAH): Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 28 June 2018. London, UK: European Medicines Agency; 2018.
6. Bristol-Myers Squibb. Gebrauchsinformation: Information für Anwender. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Nivolumab. Uxbridge, UK: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; Stand: Juli 2018.