

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 I

*Adjuvante Behandlung des Melanoms mit
Lymphknotenbeteiligung 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**

Stand: 30.03.2021

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 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 | 13 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 14 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | 14 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 21 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 24 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation | 34 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 49 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 50 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 | 53 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 60 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer | 60 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 64 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 68 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 72 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 77 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen | 79 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 82 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 | 83 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 86 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 86 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen | 103 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels | 104 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 106 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 109 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 109 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 | 110 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 111 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 | 112 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des malignen Melanoms entsprechend Version 7 des AJCC . | 15 |
| Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des malignen Melanoms entsprechend der Version 8 des AJCC | 16 |
| Tabelle 3-3: Kennzahlen zur Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10: C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für das Jahr 2016..... | 25 |
| Tabelle 3-4: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (AJCC-Stadien I bis IV) nach Geschlecht und Altersgruppe. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2016, RKI..... | 28 |
| Tabelle 3-5: Malignes Melanom (ICD-10: C43, AJCC-Stadien I bis IV) - Neuerkrankungen Deutschland für die Jahre 2012 bis 2016..... | 30 |
| Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10: C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2021 bis 2025, eigene Beschreibung auf Basis der RKI-Daten | 31 |
| Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10: C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2012 bis 2016, RKI | 32 |
| Tabelle 3-8: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10: C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2021 bis 2025, eigene Berechnung auf Basis von RKI-Daten | 32 |
| Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 34 |
| Tabelle 3-10: Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2016 auf Basis der Daten des ZfKD im RKI..... | 36 |
| Tabelle 3-11: AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, RKI/GEKID Bericht „Krebs in Deutschland für 2015–2016“, Jahresbericht 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren für die Jahre 2016–2019, ADT und ZDO, Daten für die Jahre 2002 – 2011 und 2003 – 2012 | 38 |
| Tabelle 3-12: Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadieneinteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom (SEER17) und Daten vom Jahresbericht 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren (Jahre 2016-2019), Daten vom ZDO (Jahre 2003-2012) und Daten vom Tumorregister München (Jahre 1998-2012) | 40 |
| Tabelle 3-13: Normierung der Anzahl der Patienten nach Substadium..... | 42 |
| Tabelle 3-14: Herleitung der Anzahl von Erwachsenen mit neu-diagnostiziertem resezierbarem Melanom in den Stadien III und IV | 42 |
| Tabelle 3-15: Schätzung der jährlichen Anzahl von prävalenten resezierbaren Erwachsenen mit Übergang zu Stadium III (B1.A) und Stadium IV (B1.B), bei denen die Erstdiagnose des Melanoms im Stadium I oder II gestellt wurde und erwachsene Patienten mit Primärdiagnose im Stadium IV (B1.C) und Rezidiv im Stadium IV..... | 45 |
| Tabelle 3-16: Schätzung der Anzahl von prävalenten Erwachsenen in Stadium III, die einen Rückfall erleiden..... | 47 |
| Tabelle 3-17 Schätzung der Anzahl von prävalenten Erwachsenen in Stadium III, die einen Rückfall erleiden und bei denen eine Resektion möglich ist..... | 48 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) | 49 |
| Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 61 |
| Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 63 |
| Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 65 |
| Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 69 |
| Tabelle 3-23: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 71 |
| Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 73 |
| Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 74 |
| Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 75 |
| Tabelle 3-27: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit..... | 76 |
| Tabelle 3-28: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 76 |
| Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 78 |
| Tabelle 3-30: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter adjuvanter Therapie mit Nivolumab..... | 81 |
| Tabelle 3-31: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für intravenöse Verabreichung von Nivolumab-Monotherapie | 86 |
| Tabelle 3-32: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab..... | 87 |
| Tabelle 3-33: Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung..... | 100 |
| Tabelle 3-34: Maßnahmen nach der Zulassung | 105 |
| Tabelle 3-35: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten..... | 107 |
| Tabelle 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 111 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100.000 Einwohner), ICD-10: C43 (AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2016)..... | 26 |
| Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2004-2016 IV), Deutschland 2004-2016..... | 27 |
| Abbildung 3-3: Neuerkrankungen an malignem Melanom (ICD-10, C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2016..... | 29 |
| Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 17.12.2019) [47, 57]..... | 29 |
| Abbildung 3-4: Herleitung der Anzahl an Patienten in Gruppe A..... | 35 |
| Abbildung 3-5: Herleitung der Anzahl an Patienten in Gruppe B1 | 45 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ADT | Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. |
| AJCC | <i>American Joint Committee on Cancer</i> |
| ASCO | <i>American Society of Clinical Oncology</i> |
| ATC | Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| BMS | Bristol-Myers Squibb |
| BRAF | <i>Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B</i> |
| CHMP | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> |
| DDD | <i>Defined Daily Dose</i> |
| Destatis | Statistisches Bundesamt |
| DKG | Deutsche Krebsgesellschaft e.V. |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EORTC | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> |
| ESMO | Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (<i>European Society for Medical Oncology</i>) |
| ESMO | <i>European Society for Medical Oncology</i> |
| EU | Europäische Union |
| FDA | <i>Food und Drug Administration</i> |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GEKID | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| I.E. | Internationale Einheit |
| IU | <i>International Unit</i> |
| LDH | Lactatdehydrogenase |
| M | Metastase |
| MEK | <i>Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase</i> |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| N | Lymphknoten |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| NED | <i>No Evidence of Disease</i> |
| PD-1 | <i>Programmed Cell Death Protein-1</i> |
| PD-L1 | <i>Programmed Death-Ligand 1</i> |
| PD-L2 | <i>Programmed Death-Ligand 2</i> |
| PIP | <i>Paediatric investigation plan</i> |
| PRAC | <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> |
| pT | Primärtumor |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RMP | <i>Risk-Management-Plan</i> |
| SCCHN | Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck) |
| SEER | <i>Surveillance Epidemiology and End Results</i> |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| T | Tumor |
| UICC | <i>Union for International Cancer Control</i> |
| US | US-amerikanisch |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika |
| UV | Ultraviolett |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |
| 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. 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.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert [1].

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt definiert [2]:

- Pembrolizumab (nur für Patienten mit Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Beobachtendes Abwarten

Bristol-Myers Squibb (BMS) folgt grundsätzlich der zVT-Festlegung der Geschäftsstelle des G-BA. Gemäß Kapitel 5 § 6 Abs. 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann bei Festlegung mehrerer, gleichermaßen zweckmäßiger Alternativen für die Vergleichstherapie der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden. Der G-BA hat den Beschluss vom 21. Februar 2019 für die Erstbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (Verfahrensnummer 2018-09-01-D386) befristet, da weitere Ergebnisse, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, aus der Studie CA209-238 erwartet wurden. BMS wurde daher aufgefordert, mit Ablauf der Befristung Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, aus der Studie CA209-238 vorzulegen. BMS folgt dieser Aufforderung und wählt aus Konsistenz zum vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in diesem Anwendungsgebiet „beobachtendes Abwarten“ als Vergleichstherapie. Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens somit gegenüber der festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ erbracht.

BMS weist darüber hinaus darauf hin, dass Nivolumab selbst im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls die Kriterien zur Festlegung der zVT gemäß § 6 des 5. Kapitels der VerfO erfüllt und weiterhin Eingang in aktuelle Leitlinienempfehlungen gefunden hat [3-6]. Nach Ansicht von BMS sollte Nivolumab dementsprechend aus formalen Gründen und zur Abbildung der aktuellen Versorgungsrealität von adjuvanten Therapieoptionen des fortgeschrittenen Melanoms in die Festlegung der zVT mit aufgenommen werden. Aus Sicht von BMS lautet die zVT somit:

- Nivolumab

oder

- Pembrolizumab (nur für Patienten mit Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Beobachtendes Abwarten

Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wird ein Vergleich mit Nivolumab als nicht sinnvoll erachtet. Die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur gewählten zVT „beobachtendes Abwarten“ bleibt davon unberührt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zVT wurde, wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben, in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter der Vorgangsnummer 2029-B-129 am 12. August 2020 benannt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 03. September 2020 festgehalten [2].

Für die adjuvante Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms nach vollständiger Resektion haben die Arzneimittel Nivolumab, Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Tumor) Eingang in aktuelle Leitlinienempfehlungen gefunden [3-6]. Trotz der Verfügbarkeit von adjuvanten Therapien ist der therapeutische Stellenwert der durch den G-BA als zVT benannten Therapieoptionen Pembrolizumab (nur für Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) im vorliegenden Anwendungsgebiet noch nicht abschließend beurteilbar. Die Beschlüsse des G-BA zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Pembrolizumab in der Monotherapie sowie der Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib sind aufgrund ausstehender Datenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben befristet [7, 8]. Ferner wurden die Ergebnisse zu Rezidiven durch den G-BA im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für Pembrolizumab als noch nicht abschließend bewertbar eingestuft. Die Neubewertung von Nivolumab nach Ablauf der Befristung ist Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Anwendungsgebiet von Nivolumab umfasst im Gegensatz zu Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auch Patienten, die für eine adjuvante Therapie des Melanoms nach kompletter Resektion von Fernmetastasen, d. h. im Tumorstadium IV, infrage kommen. Für Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist die Zulassung

auf das Tumorstadium III beschränkt, was sich auch in der Festlegung der zVT des G-BA widerspiegelt.

Darüber hinaus ist trotz der Verfügbarkeit von neuen adjuvanten Behandlungsoptionen des Melanoms nach vollständiger Resektion eine medikamentöse Behandlung nicht für alle Patienten indiziert und empfohlen. Bei der Wahl einer geeigneten adjuvanten Therapie sollte insbesondere das Rezidivrisiko des Patienten sowie das Nebenwirkungsprofil der adjuvanten medikamentösen Therapie berücksichtigt werden. Für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko wird ein beobachtendes Abwarten nach wie vor empfohlen [6] bzw. ist eine medikamentöse adjuvante Therapie nur unter strengen Nutzen-Risiko-Abwägungen indiziert [4, 5]. Auch bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko kann eine abwartende Haltung adäquat sein [6].

Im Rahmen des ersten Bewertungsverfahrens für Nivolumab in der Indikation adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion (Verfahrensnummer 2018-09-01-D386) wurde „beobachtendes Abwarten“ als zVT durch den G-BA festgelegt. Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms wurde mit der Aussicht auf weitere Auswertungen zum Gesamtüberleben sowie zu den Rezidiven begründet. Die ausstehenden Auswertungen beziehen sich auf einen Vergleich von Nivolumab gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten [9]. Gleiches gilt für die anderen Arzneimittel, die seit der Erstbewertung von Nivolumab in der vorliegenden Indikation bewertet wurden [7, 8]. Eine einheitliche Bewertung der Arzneimittel soll sowohl vor dem Hintergrund der Dynamik der Verfügbarkeit von neuen Arzneimitteln als auch aus den daraus resultierenden Leitlinienempfehlungen gegeben sein.

Im vorliegenden Dossier wird entsprechend der genannten Ausführungen der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten Therapieoption „beobachtendes Abwarten“ erbracht.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die zVT wurde, wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben, in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter der Vorgangsnummer 2029-B-129 am 12. August 2020 benannt [2]. Da Nivolumab selbst gemäß § 6 des 5. Kapitels der Verfo die Kriterien zur Festlegung der zVT erfüllt und Eingang in

aktuelle Leitlinien gefunden hat [3-6], lautet die zVT aus Sicht von BMS abweichend zur Festlegung des G-BA:

- Nivolumab

oder

- Pembrolizumab (nur für Patienten mit Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Beobachtendes Abwarten

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur gewählten zVT „beobachtendes Abwarten“ in der vorliegenden Nutzenbewertung bleibt davon unberührt.

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.

Das Anwendungsgebiet von Nivolumab wurde aus der Fachinformation entnommen [1]. Die Angaben zur zVT wurden aus der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 12.08.2020 entnommen [2]. Die weiteren herangezogenen Quellen wurden mittels einer nicht-systematischen Literaturrecherche identifiziert.

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. Bristol-Myers Squibb (2015): Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-129 Nivolumab. Stand 03.September 2020.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) (2020): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.3. - Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.
4. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. (2020): European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Diagnostics - Update 2019. Eur J Cancer; 126:159-77.
5. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood J. M, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. (2020): Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. J Clin Oncol:JCO2000198.
6. Swetter SM, Thompson JA, Coit DG, Albertini MR, Barker C, Boland G, et al. (2020): Cutaneous Melanoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw;
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie). [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3962/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_nAWG_D-446_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung). [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3721/2019-03-22_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-383_BAnz.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung). [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5590/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_TrG.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Ursachen der Entstehung des malignen Melanoms und natürlicher Krankheitsverlauf

Das maligne Melanom 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 seit 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. Aufgrund der guten Therapiemöglichkeiten in frühen Stadien kann somit 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 3-1 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]. Im Januar 2017 wurde die 8. Fassung der AJCC Klassifikation publiziert [18]. Diese ist ab dem 01.01.2018 verbindlich umzusetzen [19]. Die AJCC-Stadieneinteilung wurde von dem *International Union Against Cancer/Union Internationale Contre le Cancer* (IUAC/UICC) *TNM Committee*, dem *World Health Organisation* (WHO) *Melanoma Programm* und der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Melanoma Group* gebilligt und übernommen [20].

Tabelle 3-1: 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 |

| Stadium | Primärtumor (pT) | Regionäre Lymphknotenmetastasen (N) | Fernmetastasen (M) |
|---------|-----------------------------------|--|--------------------|
| 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 Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen | keine |
| IV | | | Fernmetastasen |

Quelle: AWMF et al. 2020 [17] als deutsche Übersetzung der AJCC-Klassifikation von 2009 [14]

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des malignen Melanoms entsprechend der 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 |

| Stadium | Dicke und Ulzeration Primärtumor (T) | Befall tumorbezogener regionärer Lymphknoten (N) | Fernmetastasen (M) | Unterschied Version 8 vs. 7 |
|--|--|---|--------------------|---|
| 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 | |
| IIIC | bis 2,0 mm unabhängig von Ulzeration und bis zu 4,0 mm ohne Ulzeration | mindestens 4 oder jede Anzahl verbackener Lymphknoten; mind. 1 bei Mikrosatelliten-, Satelliten- oder In-transit-Metastasen | keine | |
| 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: [18] | | | | |

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 (s. Tabelle 3-1). Die Version 8 der AJCC-Stadieneinteilung differenziert stärker nach der Tumordicke und definiert zusätzlich das Stadium IIID (s. Tabelle 3-2). Ulzerierte Melanome zeichnen sich durch ein größeres Metastasierungsrisiko aus [15, 18].

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 [18].

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-Jahres-Überlebensrate 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 [18]. 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 Wächterlymphknotenbiopsie gezeigt hatte, dass tatsächlich keine Lymphknotenbeteiligung vorlag [18]. Die 5-Jahres-Überlebensraten für die Stadien IIIA, IIIB und IIIC betragen in den Analysen zur Version 7 76 - 78 %, 58 - 59 % bzw. 36 - 40 % [14, 21]. Die Analysen zur Version 8 liefern für die Stadien IIIA, IIIB und IIIC entsprechende Raten von 84 - 93 %, 68- 83 % bzw. 47 - 69 % sowie von 32 - 40 % für das neu definierte Stadium IIID [18, 21].

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 7.972 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 eine bessere Prognose als ältere Patienten haben [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 [18]. 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 [18].

Charakterisierung der Zielpopulation

OPDIVO® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert [22].

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 76 - 78 % ermittelt [14, 21], in der 8. Version jedoch von 84 - 93 % [18, 21]. 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 [23].

Schließlich spielen auch die Wirksamkeit und Verträglichkeit der verfügbaren Therapien bei der Entscheidung für eine adjuvante Therapie eine wichtige Rolle. Mit der Zulassung von Nivolumab, Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib stehen neuartige adjuvante Therapieoptionen des fortgeschrittenen Melanoms mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil zur Verfügung [22, 24-27]. Diese substanziellen Veränderungen der Therapieoptionen haben Eingang in aktuelle Leitlinienempfehlungen gefunden, so dass sich die adjuvante Therapie des fortgeschrittenen Melanoms als festes Therapieregime etabliert hat [17, 28-30]. Mit der Verfügbarkeit von ausstehenden Datenanalysen für diese Therapieoptionen und der damit einhergehenden jeweiligen Einordnung des therapeutischen Stellenwerts, ist zu erwarten, dass adjuvante Therapien häufiger als bisher eingesetzt werden.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Indikation zur adjuvanten Therapie beim individuellen Patienten nicht allein entsprechend eines bestimmten Krankheitsstadiums gestellt wird, sondern auf Basis aller jeweils vorliegenden patientenindividuellen Faktoren (z.B. Alter, Begleiterkrankungen, Patientenwunsch) und verfügbarer Möglichkeiten beurteilt wird, wobei der jeweils aktuelle Stand des Wissens einzubeziehen ist.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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

Die aktuelle Version der S3-Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Melanoms erschien im Oktober 2019 und greift die Veränderungen der Therapielandschaft und Evidenz auf dem Gebiet der adjuvanten medikamentösen Therapie auf und gibt konkrete Handlungsempfehlungen für Patienten, bei denen wegen eines Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung eine R0-Resektion durchgeführt wurde [17].

Als primäres Ziel der adjuvanten medikamentösen Therapie wird die Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten definiert [17]. Da der Nutzen einer solchen Therapie jedoch erst nach teils mehreren Jahren nachweisbar ist, hat sich das rezidivfreie Überleben als ein weiterer relevanter Endpunkt etabliert. In die Nutzen-Risiko-Abwägung gehen weiterhin auch Aspekte der Lebensqualität ein [17].

Für Patienten im Tumorstadium III nach einer R0-Resektion stehen in Deutschland seit dem Jahr 2018 zwei Immuntherapien mit anti-PD-1-Antikörpern (Nivolumab und Pembrolizumab) sowie eine zielgerichtete Kombinationstherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren (Dabrafenib in Kombination mit Trametinib) zur Verfügung. Für diese neuartigen Therapieoptionen liegen in aktuellen, relevanten Leitlinien starke Therapieempfehlungen vor [17, 28-30]. Die vor Zulassung dieser neuen Therapieoptionen empfohlenen Wirkstoffe Interferon-alfa-2b und Ipilimumab werden hingegen nicht mehr empfohlen. Im Vergleich zu den früher verfügbaren adjuvanten Therapien mit Interferon-alfa-2b und Ipilimumab zeichnen sich die neuen Wirkstoffe durch eine deutlich verbesserte Wirksamkeit in der Rezidivprophylaxe sowie ein besseres Verträglichkeitsprofil aus [31]. Die Anwendung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist im Gegensatz zu Nivolumab oder Pembrolizumab auf Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor beschränkt [26, 27].

Für Patienten im AJCC-Tumorstadium IV ohne Krankheitszeichen (NED) empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper [17]. Eine Zulassung für Patienten in diesem Tumorstadium besitzt ausschließlich Nivolumab [24-27].

Beobachtendes Abwarten wird weiterhin in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko für die adjuvante Therapie als therapeutische Vorgehensweise aufgeführt [28].

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass die Monotherapie mit Nivolumab die einzige zugelassene medikamentöse Therapieoption darstellt, die sowohl im Tumorstadium III als auch im Tumorstadium IV nach Komplettresektion unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus eingesetzt werden kann.

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

Das Stadium der lokoregionalen Metastasierung umfasst eine prognostisch sehr heterogene Patientengruppe. In Abhängigkeit der Anzahl an befallenen Lymphknoten, deren Verbreitung, der Ulzeration und Dicke des Primärtumors variiert die Überlebensprognose deutlich. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit AJCC-Stadium III und einem befallenen regionären Lymphknoten mit Mikrometastasen bei 70 – 82 % und bei ≥ 4 befallenen regionären Lymphknoten bei 36 – 57 % [14, 18, 32]. Liegt neben den ≥ 4 befallenen regionären Lymphknoten zudem eine Ulzeration des Primärtumors vor, so reduziert sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf 23 % [32]. Bezogen auf die einzelnen AJCC-Substadien IIIA, IIIB und IIIC (Version 7) bzw. IIIA, IIIB, IIIC und IIID (Version 8) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 76 - 78 %, 58 - 59 % und 36 - 40 % bzw. bei 84 - 93 %, 68 - 83 %, 47 - 69 % und 32 - 40 % [14, 18, 21]. Wenn bereits Fernmetastasen aufgetreten sind (Stadium IV), liegen die 1-Jahres-Überlebensraten abhängig von der Lokalisation der Metastasen zwischen 33 % und 62 % [14], die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 15 – 37 % [8, 21]. Aus den genannten Raten wird deutlich, dass sich die Prognose für Patienten mit malignem Melanom mit höherem Tumorstadium deutlich verschlechtert und ein therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel besteht, das das Überleben verlängert.

Im Sinne einer kurativen Behandlung stellt neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens die Vermeidung von Rezidiven das primäre Therapieziel für Patienten mit einem malignen Melanom nach einer Komplettresektion, die für eine adjuvante medikamentöse Therapie zugänglich sind, dar [17]. Dass diese Therapieziele von großer Relevanz für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom nach einer Komplettresektion sind, zeigt eine retrospektive Studie mit Daten von 340 Patienten im Tumorstadium III (entsprechend der 6. Version der AJCC-Stadieneinteilung), die zunächst krankheitsfrei waren. Innerhalb von fünf Jahren lag die Rate des rezidivfreien Überlebens für die Substadien IIIA, IIIB und IIIC bei 63 %, 32 % bzw. 11 %. Weiterhin zeigt die Studie auf, dass über 80 % der Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach dessen Entdeckung verstarben [33]. Die Prognose verschlechtert sich darüber hinaus deutlich, wenn die Tumorerkrankung von Fernmetastasen begleitet wird. Eine randomisierte Studie mit 496 Patienten mit Fernmetastasen und Komplettresektion vergleicht 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 [34]. Über Patienten im Stadium IV nach Komplettresektion berichtet auch eine kleine 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 fünf Jahre. In dieser Zeit trat bei 58 der 64 Patienten ein Rezidiv auf, wobei die Zeit bis zum Rezidiv im Median bei fünf Monaten lag [35].

Diese Beispiele zeigen, dass das Rezidivrisiko schon bei Patienten mit Lymphknotenbeteiligung hoch ist und bei Patienten mit Fernmetastasen noch stärker ausgeprägt ist. Seit Einführung der neuen Substanzen für die adjuvante medikamentöse Therapie des Melanoms im Jahr 2018 hat sich die Prognose für Patienten mit Lymphknotenbeteiligung und Komplettresektion deutlich verbessert. Durch Nivolumab, Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib können deutlich höhere rezidivfreie Überlebensraten erreicht werden. Für Patienten mit Fernmetastasen zeigt nur Nivolumab signifikante Vorteile hinsichtlich des RFS. Aufgrund fehlender Langzeitergebnisse, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie des Auftretens von Rezidiven während der ersten drei Jahre, dem Zeitraum mit der höchsten Auftrittswahrscheinlichkeit für Rezidive, sowie einer noch relativ kurzen Verfügbarkeit in der Versorgung, steht eine abschließende Bewertung dieser Therapieoptionen noch aus. Für Nivolumab stehen inzwischen Langzeitdaten aus der klinischen Studie CA209-238 zur Verfügung, die auch Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind. Unter Nivolumab lagen nach vier Jahren Nachbeobachtung weiterhin hohe RFS- und Überlebensraten von 51,7 % und 77,9 % bei Patienten im Stadium IIIB – IV vor [36]. Damit liegen für Nivolumab als einzige adjuvante medikamentöse Therapieoption des fortgeschrittenen Melanoms reife und belastbare Daten für sowohl den Endpunkt RFS als auch das Gesamtüberleben vor.

Die vollständige Resektion eines Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Fernmetastasen stellt per se einen kurativen Therapieansatz dar. Die berichteten hohen Rezidivraten nach Komplettresektion machen deutlich, dass dennoch ein hoher therapeutischer Bedarf an adjuvanten Therapiemöglichkeiten für diese Patienten besteht. Nivolumab deckt diesen Bedarf der adjuvanten Therapie des Melanoms. Dabei grenzt sich Nivolumab von anderen neuen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie des Melanoms ab, indem es unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus eingesetzt werden kann und auch für Patienten im Tumorstadium IV die Wirksamkeit und Sicherheit belegt ist. Aus den vorgelegten Analysen der CA209-238-Studie zeigt sich ein deutlicher Nutzen bezüglich der Vermeidung von Rezidiven für Patienten im Tumorstadium III und IV. Der hohe therapeutische Stellenwert von Nivolumab wird weiterhin dadurch deutlich, dass für Nivolumab als erste der neuen adjuvanten medikamentösen Therapieoptionen reife Daten für das Gesamtüberleben im Anwendungsgebiet vorliegen. Diese Daten zeigen eindrucksvoll den deutlichen Vorteil von Nivolumab für Melanom-Patienten nach Komplettresektion hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Abschließend ist zu erwähnen, dass Nivolumab seit mehreren Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms und weiterer Tumorentitäten zugelassen ist. Für den Einsatz von Nivolumab zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen existiert somit ein etabliertes Therapiemanagement und weitreichende klinische Erfahrung.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das maligne Melanom ist eine häufige Krebserkrankung und liegt bei Frauen mit einem prozentualen Anteil von 4,8 % an vierter Stelle und bei Männern mit einem prozentualen Anteil von 4,7 % an fünfter Stelle aller Krebserkrankungen in Deutschland für das Jahr 2016 [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 vollständig nach Krankheitsstadien und Resezierbarkeit. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen im Anwendungsgebiet zunächst weitgehend auf die Erkrankung des malignen Melanoms in der Gesamtheit. Die Prognose der Erkrankungshäufigkeit bis zum Jahr 2025 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 der in diesem Abschnitt 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 2015/2016“ der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI), erkrankten im Jahr 2016 in Deutschland rund 11.150 Frauen und 12.090 Männer (gesamt: 23.240 Personen) an einem malignen Melanom in allen Krankheitsstadien (AJCC-Stadien I bis IV; ICD-10: C43). Dies entspricht einer jährlichen rohen Neuerkrankungsrate von 26,7 pro 100.000 für Frauen und 29,8 pro 100.000 für Männer. Unter der Annahme gleichbleibender Erkrankungsraten ab 2016 für beide Geschlechter (alle Altersgruppen) geht die Prognose für das Jahr 2020 von

12.100 Neuerkrankungen bei Frauen und 13.000 Neuerkrankungen bei Männern (gesamt 25.100 Personen) aus [8].

In der nachfolgenden Tabelle 3-3 sind die wichtigsten epidemiologischen Kennzahlen zur Inzidenz für das Jahr 2016 getrennt nach Alter und Geschlecht zusammengefasst.

Tabelle 3-3: Kennzahlen zur Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10: C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für das Jahr 2016

| Altersgruppen in Jahren | Fallzahlen | | Rohe Erkrankungsrate ^a | |
|-------------------------|------------|--------|-----------------------------------|--------|
| | Frauen | Männer | Frauen | Männer |
| 0 - 4 | 2 | 1 | 0,1 | 0,1 |
| 5 - 9 | 1 | 0 | 0,1 | 0 |
| 10 - 14 | 1 | 1 | 0,1 | 0,1 |
| 15 - 19 | 45 | 32 | 2,3 | 1,5 |
| 20 - 24 | 125 | 90 | 5,7 | 3,8 |
| 25 - 29 | 407 | 197 | 15,7 | 7,1 |
| 30 - 34 | 478 | 258 | 18,9 | 9,7 |
| 35 - 39 | 548 | 337 | 22,2 | 13,3 |
| 40 - 44 | 621 | 428 | 25,5 | 17,3 |
| 45 - 49 | 986 | 802 | 31,2 | 24,8 |
| 50 - 54 | 1.203 | 992 | 34,9 | 28,2 |
| 55 - 59 | 985 | 1.092 | 32,1 | 35,7 |
| 60 - 64 | 989 | 1.027 | 36,8 | 40,3 |
| 65 - 69 | 943 | 1.268 | 40,7 | 59,4 |
| 70 - 74 | 1.060 | 1.608 | 52 | 90,6 |
| 75 - 79 | 1.179 | 2.202 | 49,1 | 115,3 |
| 80 - 84 | 884 | 1.007 | 57 | 95 |
| 85 + | 689 | 743 | 44,7 | 108,8 |

a) je 100.000 Personen
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 17.12.2019) [37, 38]

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].

Erstmals sind in dem Bericht Angaben zur Verteilung der UICC-Tumorstadien für den Zeitraum 2015 bis 2016 publiziert. So sind 73 % der berichteten inzidenten Fälle der Frauen dem Tumorstadium I, 15 % dem Tumorstadium II, 9 % dem Tumorstadium III und 4 % dem

Tumorstadium IV zuzuordnen. Bei den Männern sind 66 % der Betroffenen dem Tumorstadium I, 18 % dem Tumorstadium II, 11 % dem Tumorstadium III und 5 % dem Tumorstadium IV zuzuordnen [8].

In Deutschland lag das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2016 für Frauen bei 60 Jahren und für Männer bei 68 Jahren [8]. Die altersspezifischen jährlichen Neuerkrankungsraten nach Geschlecht sind in der Abbildung 3-1 dargestellt. Demnach steigt bei Frauen die Erkrankungsraten bis zu einem Alter von 70 bis 74 Jahren an, bei Männern bis zu einem Alter von 75 bis 79 Jahren, und bleibt dann jeweils stabil [38, 39]. Hervorzuheben ist der sehr steile Anstieg der Erkrankungsraten bei Männern zwischen 65 und 79 Jahren. Bei den unter 55-jährigen ist die Erkrankungsraten bei Frauen etwas höher als bei Männern, ab einem Alter von 55 Jahren dagegen bei Männern höher als bei Frauen, wobei die Erkrankungsraten ab einem Alter von 65 Jahren bei Männern sogar deutlich höher ist als bei Frauen.

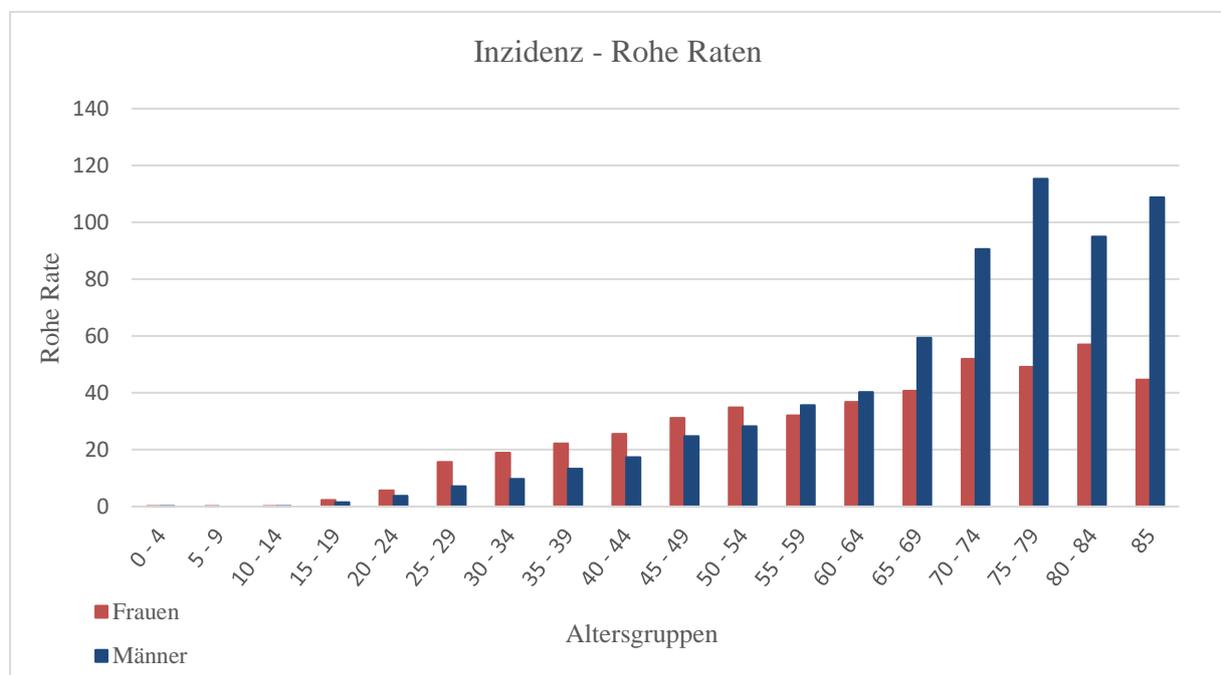


Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100.000 Einwohner), ICD-10: C43 (AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2016)

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 17.12.2019) [38, 39]

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 Jahren bei Frauen an [40-42]. In den Folgejahren waren nur geringfügige Änderungen zu beobachten: Bei den Männern stieg das mittlere Erkrankungsalter in den Jahren 2008 bis 2016 von 66 auf 68 Jahre. Bei den Frauen blieb das mittlere Erkrankungsalter in den Jahren 2008 bis 2016 stabil bei 60 Jahren [8, 43-45]. Insgesamt zeigt sich also 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 etwas das Vierfache bei Frauen und etwa das Dreifache bei Männern an [46]. Die Auswertung der Jahre 2004 bis 2016 ergab einen weiteren Anstieg der Inzidenz für das maligne Melanom sowohl bei Frauen als auch bei Männern [47]. Allein im Jahr 2008 ist eine deutliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit um ca. 17 % bis 27 % gegenüber dem Vorjahr zu verzeichnen, wobei die Sterberaten relativ konstant verlaufen, wie Abbildung 3-2 zu entnehmen ist [8, 48].

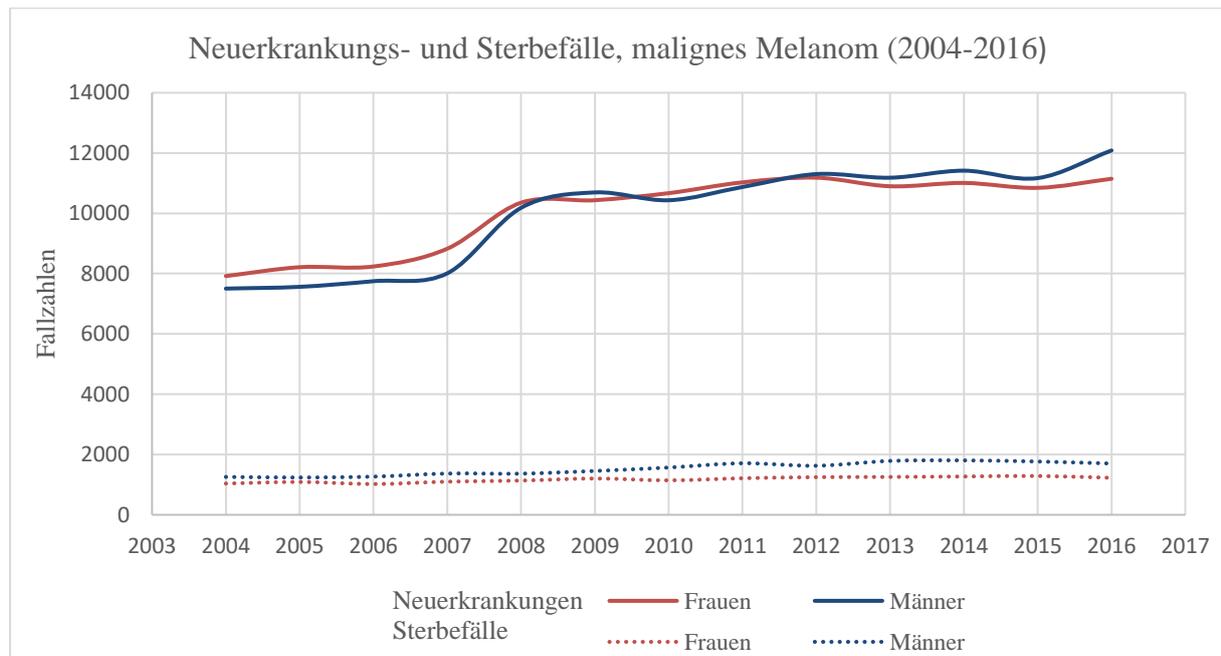


Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2004-2016 IV), Deutschland 2004-2016

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 17.12.2019) [47-49]

Der aktuelle Trend der durchschnittlichen jährlichen Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 2004 und 2016 zeigt einen Anstieg von 2,4 % bei Frauen und 2,9 % bei Männern [50]. Als Hauptursachen für den Anstieg der gemeldeten Inzidenz können die zunehmende Belastung der Haut durch den Risikofaktor UV-Strahlen, insbesondere in der Kindheit und Jugend, sowie die verstärkte Aufmerksamkeit gegenüber verdächtigen Hautveränderungen sowohl bei der Bevölkerung als auch bei Ärzten angenommen werden.

Zusätzlich haben seit 2008 gesetzlich krankenversicherte Personen ab dem 35. Lebensjahr alle 2 Jahre Anspruch auf eine ärztliche Untersuchung der Haut [12]. 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. Dabei hat sich die Inzidenz in Deutschland seit 2008 vor allem aufgrund einer gehäuften Entdeckung dünner Melanome erhöht. Häufig diagnostiziert wurde vor allem das prognostisch günstige superfizielle spreitende Melanom [8]. Dieser Befund spiegelt die Intention des Hautkrebs-screenings wider. Die Erkrankung soll in einem frühen Stadium erkannt werden, damit den

Patienten bessere Therapieoptionen mit schonenderen Behandlungen offenstehen. Infolge dessen sollte auch die Lebensqualität der Patienten weniger stark beeinflusst und die Therapiekosten gesenkt werden. Bei einer frühen Diagnosestellung kann zudem die Morbidität und melanombedingte Mortalität reduziert werden [51]. Bislang wurden für die genannten Parameter noch keine hinreichenden Daten publiziert, wohl aber die gute Akzeptanz und das hohe Nutzenempfinden von Personen, die sich einem Screening unterzogen haben [52]. Ein weiterer relevanter Anteil der gesetzlich Versicherten wird zudem im Alter von unter 35 Jahren im Rahmen von besonderen Versorgungsformen und/oder Satzungsleistungen einzelner gesetzlicher Krankenkassen auf Hautkrebs gescreent [53]. Auch wenn ein messbarer positiver Einfluss des Hautkrebscreenings noch abzuwarten ist, darf angenommen werden, dass bei zunehmender Inanspruchnahme des Hautkrebscreenings die Neudiagnosen von Melanomen in einem bereits fortgeschrittenen, späten Stadium in Zukunft abnehmen wird.

Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland

Die Recherche nach aktuellen Angaben zur Prävalenz des malignen Melanoms ergab für das Jahr 2016 eine 5-Jahres-Prävalenz von 51.000 Frauen und 50.900 Männern (insgesamt 101.900 Personen) [8]. D. h. bei der angegebenen Anzahl von Frauen bzw. Männern war in den fünf vorausgegangenen Jahren ein malignes Melanom diagnostiziert worden, wobei die AJCC-Stadien I bis IV der Erkrankung berücksichtigt wurden [8]. Für das Jahr 2016 betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate 91 % für Männer und 93 % für Frauen, wobei 2.926 Patienten an ihrer Erkrankung verstarben.

Die nachstehende Tabelle 3-4 weist für Deutschland verschiedene Periodenprävalenzen für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) auf [54].

Tabelle 3-4: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (AJCC-Stadien I bis IV) nach Geschlecht und Altersgruppe. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2016, RKI

| Alter in Jahren | 1-Jahres-Prävalenz | | 2-Jahres-Prävalenz | | 3-Jahres-Prävalenz | | 5-Jahres-Prävalenz | |
|-----------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|
| | Frauen | Männer | Frauen | Männer | Frauen | Männer | Frauen | Männer |
| 0 - 44 | 2.298 | 1.414 | 4.408 | 2.589 | 6.476 | 3.675 | 10.342 | 5.561 |
| 45 - 54 | 2.117 | 1.774 | 4.097 | 3.317 | 6.049 | 4.776 | 9.974 | 7.428 |
| 55 - 64 | 1.928 | 2.089 | 3.764 | 4.006 | 5.597 | 5.904 | 9.224 | 9.337 |
| 65 - 74 | 1.990 | 2.956 | 4.016 | 5.564 | 5.910 | 8.074 | 9.549 | 12.673 |
| 75+ | 2.594 | 3.463 | 4.971 | 6.626 | 7.350 | 9.793 | 11.882 | 15.933 |
| Gesamt | 10.927 | 11.696 | 21.256 | 22.102 | 31.382 | 32.222 | 50.971 | 50.932 |

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 17.12.2019) [54]

Dabei ist der Anstieg der Prävalenz in den letzten Jahren mit der steigenden Inzidenz, der verbesserten Überlebensrate und demografischen Veränderungen begründbar [8, 41, 46, 55].

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 die 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 und Prävalenz für die nächsten 5 Jahre (2021 bis 2025) in einer eignen Berechnung abzuschätzen. In der aktuellen Version des GEKID-Atlas wurde auf die Datenzusammenführung des ZfKD im RKI zurückgegriffen, weshalb auf eine separate Modulierung der Inzidenzprognose für die kommenden 5 Jahre verzichtet wird [56]. Aus methodischer Sicht sind die Grundannahmen und die Vorgehensweise nachfolgend beschrieben.

Inzidenzprognose

Die Basis für die Inzidenzberechnung der nächsten 5 Jahre stellen die publizierten Fallzahlen für Deutschland des ZfKD im RKI (Stand der Datenbank: 17.12.2019) für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) dar, getrennt nach Männern und Frauen [47]. Wie bereits ausgeführt, nahm nach Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten sprunghaft zu (s. Abbildung 3-2). In den darauffolgenden Jahren 2009 bis 2012 stieg die Inzidenz weiterhin an. Seit 2012 ist die Inzidenz für Frauen auf einem stabilen Niveau (2012: 11.182; 2016: 11.146), für Männer ist weiterhin eine leichte Zunahme der Inzidenz über die Jahre zu verzeichnen (2012: 11.302; 2016: 12.085) (s. Abbildung 3-3) [47].

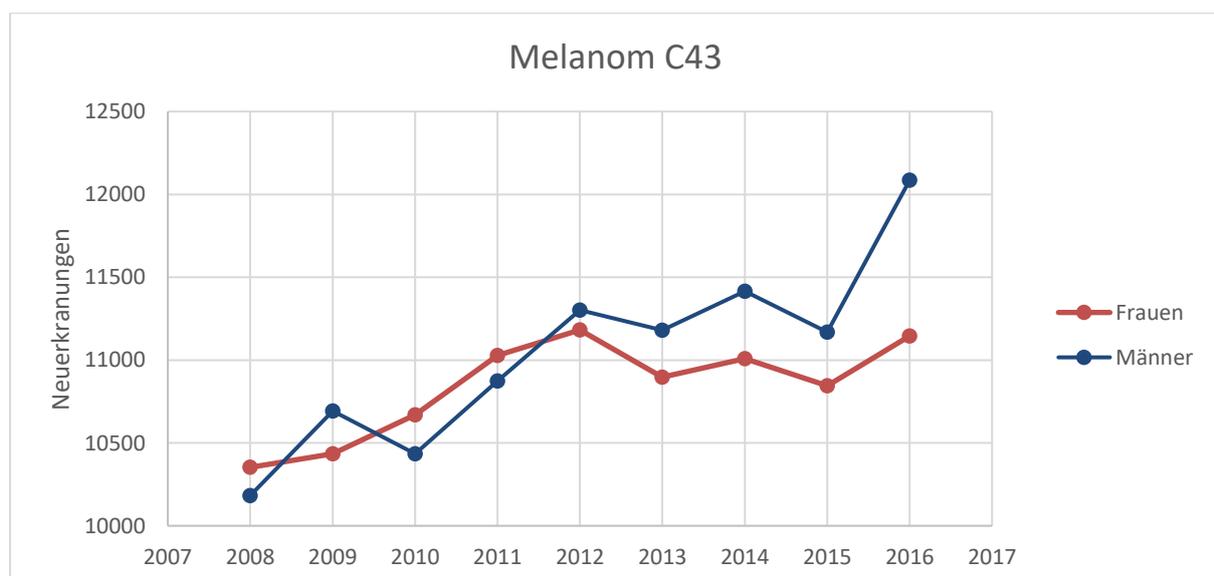


Abbildung 3-3: Neuerkrankungen an malignem Melanom (ICD-10, C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2016

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 17.12.2019) [47, 57]

Mehrere Studien belegen, dass ein zeitlicher Zusammenhang mit der Einführung eines Hautkrebsscreenings und dem Anstieg der Hautkrebsinzidenz besteht [11, 58-60]. So ist bei einem wirksamen Screening ein Anstieg der Inzidenz zu erwarten, welcher auf den sogenannten Prävalenzeffekt zurückzuführen ist. Hierbei handelt es sich um Fälle, welche bei einem hypothetisch länger bestehenden Screening bereits in früheren Jahren diagnostiziert worden wären [61].

Die relativ konstanten Inzidenzzahlen der Jahre 2012 bis 2016 korrelieren mit der konstanten Anzahl an Personen, die ein Hautkrebsscreening in Deutschland in Anspruch genommen haben. So nahmen im Jahr 2012 15,5 % und im Jahr 2013 16 % der leistungsberechtigten Personen an einem Hautkrebsscreening beim Hausarzt oder Dermatologen teil [52]. Weiterhin berichtet der aktuelle Hautkrebsreport 2019 auf Basis von Daten der Techniker Krankenkasse, dass die Anzahl der Personen, die ein Hautkrebsscreening in den Jahren 2015 bis 2017 in Anspruch nahmen, ebenfalls eher gleichbleibend ist und jährlich bei knapp 20 % lag [53].

Die Abschätzung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren basiert daher auf den berichteten Inzidenzzahlen der Jahre 2012 – 2016. Diese fünf Datenpunkte stellen die Grundlage für eine lineare Regression dar, mittels derer die Inzidenz, getrennt nach Frauen und Männern, für die zukünftigen Jahre bis 2025 abgeschätzt wird. Eine Abschätzung der Trendentwicklung unter Berücksichtigung von früheren Jahren spiegelt die Realität nicht adäquat wider, da diese durch die beobachteten Anstiege der Inzidenzzahlen, insbesondere im Zusammenhang mit der Einführung des Hautkrebsscreenings, zu einer Überschätzung der Neuerkrankungen in den folgenden Jahren führen würde.

Tabelle 3-5: Malignes Melanom (ICD-10: C43, AJCC-Stadien I bis IV) - Neuerkrankungen Deutschland für die Jahre 2012 bis 2016

| Jahr | Frauen | Männer | Gesamt |
|------|--------|--------|--------|
| 2012 | 11.182 | 11.302 | 22.484 |
| 2013 | 10.898 | 11.181 | 22.079 |
| 2014 | 11.008 | 11.415 | 22.423 |
| 2015 | 10.845 | 11.169 | 22.014 |
| 2016 | 11.146 | 12.085 | 23.231 |

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 17.12.2019) [47]

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

$$\text{Frauen: } y = -12,50x + 36.191,80 \quad (R^2 = 0,02)$$

$$\text{Männer: } y = 155,40x - 301.545,20 \quad (R^2 = 0,42)$$

Die Regression weist bei den Frauen ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,02$ und bei den Männern von $R^2 = 0,42$ auf. Damit können rund 2 % bzw. rund 42 % der Gesamtvariabilität bei Frauen und Männern durch das jeweilige Modell erklärt werden. Dennoch kann aufgrund der stabilen Fallzahlen für Frauen davon ausgegangen werden, dass auch über die nächsten Jahre die Anzahl an Neuerkrankungen stabil bleibt. Die schwachen Korrelationskoeffizienten der Frauen und der Männer sind durch die abnehmende Anzahl an Neuerkrankungen im Vergleich zum Jahr 2012 zu erklären und werden im Rahmen der Inzidenzschätzung in Kauf genommen.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2021 bis 2025 die in Tabelle 3-6 aufgeführten Inzidenzen erhalten. Bei den Frauen wird die Inzidenz in Zukunft stagnieren, wohingegen für die Männer eine Inzidenzzunahme in den kommenden Jahren erwartet werden kann.

Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10: C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2021 bis 2025, eigene Beschreibung auf Basis der RKI-Daten

| Jahr | Frauen | Männer | Gesamtrate |
|------|--------|--------|------------|
| 2021 | 10.929 | 12.518 | 23.447 |
| 2022 | 10.916 | 12.674 | 23.590 |
| 2023 | 10.904 | 12.829 | 23.733 |
| 2024 | 10.891 | 12.985 | 23.876 |
| 2025 | 10.879 | 13.140 | 24.019 |

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 17.12.2019) [47]

Prognose zur 5-Jahres-Prävalenz

Die Basis der Prävalenzschätzung für die nächsten fünf Jahre stellen die aktuellen publizierten 5-Jahres-Prävalenzdaten des ZfKD im RKI für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) (Stand der Datenbank: 17.12.2019), getrennt nach Männern und Frauen, für die Jahre 2012 bis 2016 in Deutschland dar [62]. 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 fünf 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 2012, 2013, 2014, 2015 und 2016 berechnet (s. Tabelle 3-7). Auch für diese Prognose wurden keine publizierten Daten aus früheren Jahren verwendet, um eine Überschätzung zu vermeiden.

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10: C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2012 bis 2016, RKI

| Jahr | Frauen | Männer | Gesamtrate |
|------|--------|--------|------------|
| 2012 | 49.812 | 48.127 | 97.939 |
| 2013 | 50.284 | 48.882 | 99.166 |
| 2014 | 50.781 | 49.448 | 100.229 |
| 2015 | 50.861 | 49.934 | 100.795 |
| 2016 | 50.971 | 50.932 | 101.903 |

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 17.12.2019) [62]

Die lineare Regression über die in Tabelle 3-7 dargestellten 5-Jahres-Prävalenzen pro Jahr ergab folgende Gleichungen nach Geschlecht, wobei y die 5-Jahres-Prävalenz und x das Jahr bezeichnet:

- Frauen: $y = 289,50x - 532.511,20$ ($R^2 = 0,89$)
- Männer: $y = 666,20x - 129.262,20$ ($R^2 = 0,99$)

Die Regression weist sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern jeweils ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,89$ bzw. $R^2 = 0,99$) auf. Damit können rund 90 % bzw. nahezu 100 % der Gesamtvariabilität bei Frauen und Männern durch das jeweilige Modell erklärt werden.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2021 bis 2025 die in Tabelle 3-8 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 106.697 Personen insgesamt auf 110.519 Personen insgesamt in den kommenden Jahren erwartet werden, wobei die Zunahme bei den Frauen mit 1.158 Personen etwas geringer ausfällt als bei den Männern mit 2.665 Personen.

Tabelle 3-8: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10: C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2021 bis 2025, eigene Berechnung auf Basis von RKI-Daten

| Jahr | Frauen | Männer | Gesamtrate |
|------|--------|--------|------------|
| 2021 | 52.568 | 54.128 | 106.696 |
| 2022 | 52.858 | 54.794 | 107.652 |
| 2023 | 53.147 | 55.460 | 108.608 |
| 2024 | 53.437 | 56.127 | 109.564 |
| 2025 | 53.726 | 56.793 | 110.519 |

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 17.12.2019) [62]

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 2012 bis 2016. 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 2021 analog zum Zeitraum von 2012 bis 2016 entwickeln. Durch Einführung neuer Therapieoptionen, die das Gesamtüberleben verlängern, ist damit zu rechnen, dass die 5-Jahres-Prävalenz-Prognose etwas höher eingeschätzt werden kann. Auch bei einem geringfügig prognostizierten Inzidenzanstieg ist demnach zunächst eine Erhöhung der 5-Jahres-Prävalenz zu erwarten. Dieser anzunehmende Trend für die Prognose der 5-Jahres-Prävalenz kann allerdings nicht hinreichend abgebildet werden, da für eine solche Modellierung keine ausreichend langen Beobachtungszeiträume vorliegen, die den Effekt der neuen Therapien auf das Gesamtüberleben adäquat abbilden. Diese Unsicherheiten wurden in Kauf genommen, da bei einem alternativen Ansatz keine geringere Unsicherheit zu erwarten wäre. Bei einem alternativen Ansatz basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz von 2008, der Prognose der Inzidenzrate und der Bevölkerungsvorausberechnung vom Statistischen Bundesamt wäre zusätzlich noch eine eigenständige 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. Diese ist aufgrund des noch nicht eindeutig abzuschätzenden Einflusses der neuen Therapien auf das Gesamtüberleben mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.

Auch wenn in den Prognosen zur 5-Jahres-Prävalenz keine publizierten Daten aus der Zeit vor Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 verwendet wurden, kann der zu erwartende Effekt des Hautkrebsscreenings noch nicht abschließend abgebildet werden. Dem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland für 2015/2016 ist zwar zu entnehmen, dass der Inzidenzanstieg vornehmlich auf die Diagnose von prognostisch günstigen frühen Tumorstadien, bei gleichbleibender Inzidenz von fortgeschrittenen Tumorstadien, zurückzuführen ist [8, 51]. Es ist zu erwarten, dass Patienten in einem frühen Tumorstadium einem kurativen Ansatz zugänglich sind. Dieser anzunehmende Trend kann in der Prognose der Prävalenz allerdings nicht hinreichend abgebildet werden, da für eine solche Modellierung ausreichend stadienspezifische Daten fehlen. Im aktuellen Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland für 2015/2016 wurden erstmals stadienspezifische Daten publiziert [8]. Jedoch benötigt es einen umfangreicheren Datensatz um den Effekt des Hautkrebsscreenings auf die Prävalenz adäquat abzubilden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: 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 (OPDIVO®) | 3.914 – 4.918 | 3.452 – 4.338 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 Berechnung zur Quantifizierung der Teilpopulation fließen die nachfolgend beschriebenen Daten ein. Da keine aktuellen bundesweiten Angaben zur Inzidenz bzw. zur Prävalenz von Patienten mit malignem Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasen, bei denen nach Komplettresektion eine adjuvante Therapie möglich ist, identifiziert werden konnten, wurden recherchierte Datenquellen bzw. Informationen zu den einzelnen Fragestellungen herangezogen. Die Quantifizierung der hier relevanten Teilpopulationen 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-diagnostiziertem fortgeschrittenem Melanom (Lymphknotenbeteiligung und Metastasierung) nach vollständiger Resektion (inzidente Patienten)

Nivolumab ist zugelassen für Patienten mit malignem Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach Komplettresektion. Ausgehend von der Anzahl an inzidenten Patienten mit einem malignen Melanom im Referenzjahr 2016 wird zunächst der Anteil Patienten im Tumorstadium III und IV bestimmt. Zusätzlich wird von diesem Anteil an Patienten im nächsten Schritt der Anteil an R0-resezierbaren Patienten abgeleitet (s. Abbildung 3-4).

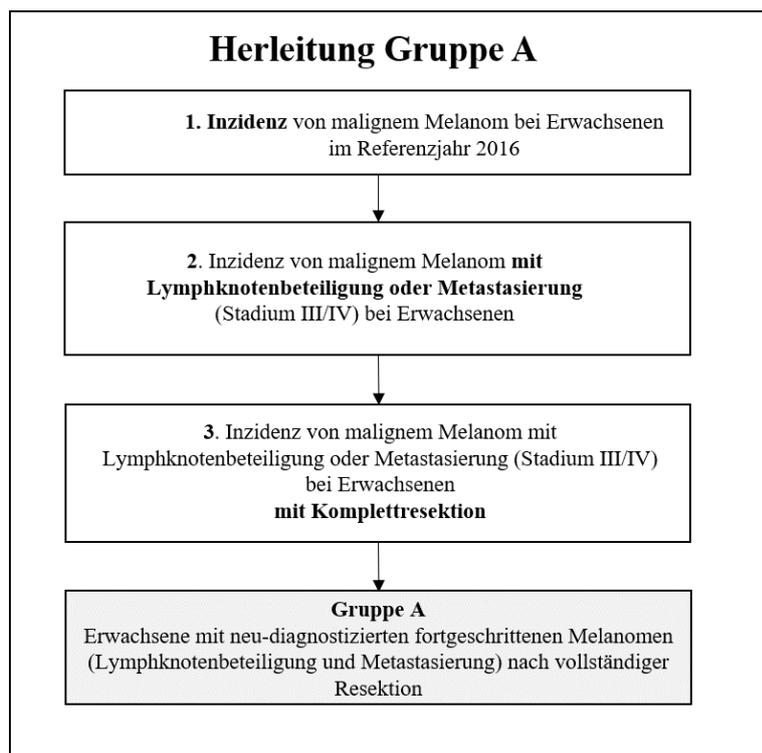


Abbildung 3-4: Herleitung der Anzahl an Patienten in Gruppe A

Detaillierte Berechnungsschritte zur Herleitung der Anzahl an Patienten in Gruppe A sind dem beigefügten Excel-Modell zu entnehmen [63].

1. Inzidente Patienten – Gesamtinzidenz des malignen Melanoms bei Erwachsenen

Als Grundlage für die Berechnung der Gesamtinzidenz der Erkrankung bei Erwachsenen dienen die aktuellen Daten des ZfKD im RKI (Stand der Datenbank: 17.12.2019), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht für das Jahr 2016 (s. Tabelle 3-10) [37]. 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 Altersgruppen 15 bis 19 Jahre. Die berechnete Inzidenz des malignen Melanoms bei erwachsenen Frauen liegt bei 11.115 Fällen und bei erwachsenen Männern bei 12.064 Fällen, was einer Gesamtinzidenz von 23.179 Fällen bei erwachsenen Patienten für das Referenzjahr entspricht. Bei der Schätzung der Patientenzahlen wird grundsätzlich kaufmännisch gerundet.

Tabelle 3-10: Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2016 auf Basis der Daten des ZfKD im RKI

| Altersgruppe in Jahren | Frauen | Männer |
|---|---------------|---------------|
| 0 - 4 | 2 | 1 |
| 5 - 9 | 1 | 0 |
| 10 - 14 | 1 | 1 |
| 15 - 19 | 45 | 32 |
| 20 - 24 | 125 | 90 |
| 25 - 29 | 407 | 197 |
| 30 - 34 | 478 | 258 |
| 35 - 39 | 548 | 337 |
| 40 - 44 | 621 | 428 |
| 45 - 49 | 986 | 802 |
| 50 - 54 | 1.203 | 992 |
| 55 - 59 | 985 | 1.092 |
| 60 - 64 | 989 | 1.027 |
| 65 - 69 | 943 | 1.268 |
| 70 - 74 | 1.060 | 1.608 |
| 75 - 79 | 1.179 | 2.202 |
| 80 - 84 | 884 | 1.007 |
| 85 + | 689 | 743 |
| Fallzahl \geq 18 Jahre, berechnet | 11.115 | 12.064 |
| Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 17.12.2019) [37] | | |

2. Inzidente Patienten – Inzidenz des malignen Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung (Tumorstadien III und IV) bei Erwachsenen

Die Suche nach relevanten Daten zur Verteilung der inzidenten Fälle nach Stadium ergab verwertbare Daten des GEKID und des ZfKD, publiziert im Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“. Erstmals wurden in dem Bericht UICC-Stadien (I bis IV) dargestellt. Dabei war in ca. 45 % der gemeldeten inzidenten Fälle sowohl für Frauen als auch für Männer das Tumorstadium gemäß UICC-Klassifikation bekannt [8].

Als weitere Quelle können dem aktuellen Jahresbericht 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) für den Zeitraum 2016 bis 2019 inzidente Fälle nach Stadium entnommen werden. Insgesamt wurden der DKG in diesem Zeitraum 40.194 inzidente Fälle mit einem Primärtumor gemeldet [64]. Tabelle 3-11 zeigt die Anzahl inzidenter Patienten der zertifizierten Hautkrebszentren nach Stadium I bis IV, wobei Fälle ohne Primärtumor, Fälle die Uvea, Konjunktive, Aderhaut oder Schleimhaut betreffend sowie nicht zuordbare Fälle (n = 1.539, 3,7 %) nicht mit dargestellt werden.

Die Suche nach weiteren relevanten Daten zur Stadienverteilung ergab verwertbare Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) aus insgesamt 23 bevölkerungs- und sieben einrichtungsbezogenen klinischen Krebsregistern in zehn Bundesländern im Zeitraum 2002 bis 2011 [65]. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 61.895 Patienten analysiert. Tabelle 3-11 zeigt die Anzahl inzidenter Patienten nach Stadium I bis IV, wobei Fälle mit unbekanntem Stadium (n = 12.499) sowie Fälle im Stadium 0 (In-situ-Tumoren) (n = 11.449) ausgeschlossen wurden.

Darüber hinaus sind in Tabelle 3-11 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 [66]. 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 Wächterlymphknotenbiopsie in Deutschland flächendeckend erfolgte.

Tabelle 3-11: AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, RKI/GEKID Bericht „Krebs in Deutschland für 2015–2016“, Jahresbericht 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren für die Jahre 2016–2019, ADT und ZDO, Daten für die Jahre 2002 – 2011 und 2003 – 2012

| Stadium | Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ des RKI/GEKID | | Jahresbericht 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren (2016-2019) | | Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) (2002-2011) | | Zentrum für Dermatooonkologie Tübingen (ZDO) (2003-2012) | |
|--------------------|--|------------------|--|------------------|---|------------------|--|------------------|
| | [n] ^a | [%] ^b | [n] ^a | [%] ^b | [n] ^a | [%] ^b | [n] ^a | [%] ^b |
| Stadium I | 31.412 | 69,4 % | 26.536 | 66,0 % | 25.681 | 67,7 % | 8.446 | 60,5 % |
| Stadium II | 7.487 | 16,5 % | 8.000 | 19,9 % | 7.352 | 19,4 % | 3.089 | 22,1 % |
| Stadium III | 4.539 | 10,0 % | 4.688 | 11,7 % | 3.555 | 9,4 % | 1.793 | 12,9 % |
| Stadium IV | 2.043 | 4,5 % | 970 | 2,4 % | 1.359 | 3,6 % | 618 | 4,4 % |
| Stadium I bis IV | 45.260 | 100,0 % | 40.194 | 100,0 % | 37.947 | 100,0 % | 13.946 ^c | 100,0 % |

a) Anzahl inzidenter Fälle – Abweichungen in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt
b) Anteil des jeweiligen Stadiums
c) Abweichungen zu n-Gesamt (n = 13.956) entspricht den Angaben der Quelle [66]
Quelle: Eigene Berechnung nach RKI/GEKID für 2015/2016 [8], Jahresbericht der zertifizierten Hautkrebszentren der DKG [64], Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. [65] und nach dem Zentrum für Dermatooonkologie Tübingen (ZDO) [66]

Aus Tabelle 3-11 geht hervor, dass der Anteil der Patienten mit malignem Melanom im Stadium III zwischen 9,4 % (Untergrenze) und 12,9 % (Obergrenze) liegt, bzw. im Stadium IV zwischen 2,4 % (Untergrenze) und 4,5 % (Obergrenze). Bei Übertrag dieser Aufteilung auf die Gesamtinzidenz des malignen Melanoms bei erwachsenen Patienten, die für das Jahr 2016 in Deutschland mit 23.179 Fällen (11.115 Frauen und 12.064 Männer) berechnet wurde (s. Tabelle 3-10), besteht demnach zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 2.179 bis 2.990 Erwachsenen eine Erkrankung im Stadium III und bei 556 bis 1.043 Patienten im Stadium IV (s. Tabelle 3-14). Abweichungen in der Summenbildung sind durch Rundungen 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 IIB 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 [67] weisen für das Stadium IV keine Angaben zur Resezierbarkeit aus (s. Tabelle 3-12). 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 [66]. 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 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 Einzugsgebiet der Universitätsklinik Tübingen stammt. Weitere nationale Daten liegen allerdings nicht vor.

Die Daten des RKI/GEKID zum Bericht des Krebsgeschehens in Deutschland für 2015/2016 sowie die Daten der ADT enthalten keine Angabe zu den inzidenten Fällen mit malignem Melanom in den jeweiligen Substadien A, B oder C. Daher wurden Daten des Jahresberichts 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren der DGK, des ZDO auf Basis des ZRMM, Daten des Tumorregisters München [68] sowie von SEER17 herangezogen, welche die Ermittlung des prozentualen Anteils des jeweiligen Substadiums (A, B oder C) am Hauptstadium (I, II oder III) erlauben (s. Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadieneinteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom (SEER17) und Daten vom Jahresbericht 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren (Jahre 2016-2019), Daten vom ZDO (Jahre 2003-2012) und Daten vom Tumorregister München (Jahre 1998-2012)

| AJCC-Krankheitsstadium | Anteil resezierbarer Patienten (SEER17) ^a | Jahresbericht 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren (2016-2019) | | Zentrum für Dermatookologie Tübingen (ZDO) (2003-2012) | | Tumorregister München (1998-2012) | |
|------------------------|--|--|------------------|--|------------------|-----------------------------------|------------------|
| | | [n] ^c | [%] ^d | [n] ^e | [%] ^f | [n] ^g | [%] ^h |
| Stadium I | | | | | | | |
| Stadium IA | 97,5 % | 17.808 | 67,1 % | 5.152 | 61,0 % | 2.052 | 63,3 % |
| Stadium IB | 99,4 % | 8.728 | 32,9 % | 3.294 | 39,0 % | 1.189 | 36,7 % |
| Stadium II | | | | | | | |
| Stadium IIA | 98,3 % | 3.517 | 44,0 % | 1.430 | 46,3 % | 521 | 52,0 % |
| Stadium IIB | 98,7 % | 2.738 | 34,2 % | 1.069 | 34,6 % | 374 | 37,3 % |
| Stadium IIC | 98,6 % | 1.745 | 21,8 % | 590 | 19,1 % | 107 | 10,7 % |
| Stadium III | | | | | | | |
| Stadium IIIA | 98,2 % | 1.287 | 27,5 % | 433 | 24,1 % | 74 | 31,1 % |
| Stadium IIIB | 99,0 % | 1.564 | 33,4 % | 701 | 39,1 % | 106 | 44,5 % |
| Stadium IIIC | 94,6 % | 1.837 | 39,2 % | 659 | 36,8 % | 58 | 24,4 % |
| Stadium IV | 20,7 %^b | | | | | | |

a) Roche Pharma AG 2012 [67]
b) Zentralregister Malignes Melanom [66]: Anteil der Patienten mit chirurgischem Eingriff als primäre Therapie
c) Anzahl Patienten nach Substadien: gemeldete Fälle des Jahresberichtes 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren der DKG (2016-2019) [64]
d) Anteil nach Substadium: eigene Berechnung Basis der Daten des Jahresberichtes 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren der DKG (2016-2019)
e) Anzahl Patienten nach Substadien: gemeldete Fälle Zentralregister Malignes Melanom [66]
f) Anteil nach Substadium: eigene Berechnung auf Basis vom Zentralregister Malignes Melanom
g) Anzahl Patienten nach Substadien: gemeldete Fälle Tumorregister München 2013 [68]
h) Anteil nach Substadium: eigene Berechnung auf Basis des Tumorregister München 2013
AJCC= American Joint Committee on Cancer, SEER= Surveillance Epidemiology and End Results

Die herangezogenen Quellen der Tumorkategorisierung nach Substadien unterliegen Limitationen. So liegt der Anteil an Patienten ohne Primärtumor des Jahresberichtes 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren bei 3,8 % (n = 1.539). Bei diesen Patienten kann dementsprechend keine Kategorisierung nach Tumorsubstadien vorgenommen werden. Das Gutachten auf Basis der Daten des ZDO macht keine Angaben zum Anteil von Patienten mit unzureichender pTN- bzw. fehlender Stadienangabe [66]. Die Daten des Tumorregisters München beziehen sich ausschließlich auf das epidemiologische Einzugsgebiet im Raum München. Des Weiteren ist der Anteil der gemeldeten, nicht klassifizierbaren Fälle (pTN-Angaben unzureichend oder

keine Angaben) 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 [68]. Der Vergleich der Daten des Jahresberichts 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren mit den Daten aus dem ZRMM und den Daten des Tumorregisters München zeigt, dass der Anteil an Patienten im Tumorstadium III und die Verteilung auf die Substadien IIIA, IIIB und IIIC variiert. So weist der Jahresbericht 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren einen Anteil von 27,5 % für das Tumorstadium IIIA auf. Die Daten des ZRRM zeigen, dass 24,1 % der Patienten Tumorstadium IIIA zugeordnet werden können. Beim Tumorregister München liegt der Anteil der Patienten mit Tumorstadium IIIA bei 31,1 %. Weiterhin ist der prozentuale Anteil an Patienten für Tumorstadium IIIB für den Jahresbericht 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren bei 33,4 % am niedrigsten und liegt beim ZRRM bei 39,1 % und beim Tumorregister München bei 44,5 % etwas höher. Der Anteil für das Stadium IIIC ist beim Jahresbericht 2020 mit 39,2 % höher als beim ZRRM mit 36,8 % und ebenfalls höher als beim Tumorregister München mit 24,4 %. Die Anteile der Substadien aus diesen drei Quellen werden für die Schätzung der Patientenzahlen als Unter- bzw. Obergrenze herangezogen.

Tabelle 3-14 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 (s. Tabelle 3-11), der entsprechenden Substadien (s. Tabelle 3-12) und der Resezierbarkeit nach Substadium (s. Tabelle 3-12) nacheinander auf die Gesamtinzidenz des malignen Melanoms (Stadium I bis IV) bei Erwachsenen (s. Tabelle 3-10) bezogen. Es ist zu beachten, dass für die Berechnung der Patienten nach Stadium und Substadium aufgrund von mehreren verfügbaren Datenquellen Spannen gebildet wurden. Die in Tabelle 3-12 zu entnehmenden Spannen zur prozentualen Verteilung der Tumorstadien IIIA, B und C wurden jeweils für die Unter- und Obergrenze auf 100 % normiert (s. Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Normierung der Anzahl der Patienten nach Substadium

| AJCC-Krankheitsstadium | Anteils des Stadiums an Stadien I bis IV ^a | Anzahl Patienten nach Stadium ^b | Anteil des jeweiligen Substadiums ^c | Anzahl Patienten nach Substadium ^b | Normierung des Anteils des jeweiligen Substadiums ^d | Anzahl Patienten nach Substadium normiert |
|---|---|--|--|---|--|---|
| <i>I bis IV gesamt</i> | | 23.179 | | | | |
| III | 9,4 - 12,9 % | 2.179 - 2.990 | | | | |
| IIIA | | | 24,1 - 31,1 % | 525 - 930 | 29,4 - 27,1 % | 641 - 810 |
| IIIB | | | 33,4 - 44,5 % | 728 - 1.331 | 40,8 - 38,8 % | 889 - 1.160 |
| IIIC | | | 24,4 - 39,2 % | 532 - 1.172 | 29,8 - 34,1 % | 649 - 1.020 |
| a) Werte aus Tabelle 3-11 b) Eigene Berechnung c) Werte aus Tabelle 3-12 d) Eigene Berechnung auf Grundlage der Werte aus Tabelle 3-12 und Normierung der Unter – und Obergrenze auf 100 % AJCC= American Joint Committee on Cancer | | | | | | |

Die in Tabelle 3-13 berechneten Werte zur Normierung der Patientenzahl wurde anschließend für die Herleitung der Anzahl von Patienten mit neu-diagnostizierten resezierbarem Melanom in den Stadien III und IV herangezogen.

Tabelle 3-14: Herleitung der Anzahl von Erwachsenen mit neu-diagnostiziertem resezierbarem Melanom in den Stadien III und IV

| AJCC-Krankheitsstadium | Anteils des Stadiums an Stadien I bis IV ^a | Anzahl Patienten nach Stadium ^b | Anzahl Patienten nach Substadium normiert ^c | Anteil resezierbarer Patienten ^d | Anzahl resezierbarer Patienten |
|--|---|--|--|---|--------------------------------|
| <i>I bis IV gesamt</i> | | 23.179 | | | |
| III | 9,4 - 12,9 % | 2.179 - 2.990 | | | 2.123 - 2.910 |
| IIIA | | | 641 - 810 | 98,2 % | 629 - 796 |
| IIIB | | | 889 - 1.160 | 99,0 % | 880 - 1.149 |
| IIIC | | | 649 - 1.020 | 94,6 % | 614 - 965 |
| IV | 2,4 - 4,5 % | 556 - 1.043 | | 20,7 % | 115 - 216 |
| III und IV zusammen^e | | 2.735 - 4.033 | | | 2.238 - 3.126 |
| a) Werte aus Tabelle 3-11 b) Eigene Berechnung c) Werte aus Tabelle 3-13 d) Werte aus Tabelle 3-12 e) Abweichungen in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt. AJCC= American Joint Committee on Cancer | | | | | |

Die Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen (inzidente Patienten) mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung, bei denen nach Komplettresektion eine adjuvante Therapie möglich ist, umfasst demnach 2.238 bis 3.126 Patienten bezogen auf die aktuelle Zahl inzidenter Patienten für das Jahr 2016 (s. Tabelle 3-14).

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

Neben den neu diagnostizierten Patienten (s. 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 vier Patientenpopulationen:

- **B1.A:** Patienten mit Melanom im Stadium I bzw. II nach vollständiger Resektion in Vorjahren und Rezidiv im Stadium III im Referenzjahr
- **B1.B:** Patienten mit Melanom im Stadium I bzw. II nach vollständiger Resektion in Vorjahren und Rezidiv im Stadium IV im Referenzjahr
- **B1.C:** Patienten mit Melanom im Stadium IV nach vollständiger Resektion (NED) in Vorjahren und Rezidiv im Stadium IV im Referenzjahr
- **B1.D:** Patienten mit Melanom im Stadium III nach vollständiger Resektion in Vorjahren und Rezidiv im Stadium III bzw. Übergang in Stadium IV 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 IIIA, Stadium IIIB und Stadium IIIC reseziert wurden, nach fünf Jahren bei 37 %, 68 % bzw. 89 % [33]. In einer klinischen Studie wurde bei ca. 70 % der Patienten, die keine weitere Therapie erhielten, nach einer kompletten Resektion des Melanoms im Stadium III ein Rezidiv festgestellt [69]. In einem systematischen Review in neun europäischen Ländern lag das 5-Jahres-Überleben ohne Wiederauftreten des Tumors (RFS) im Stadium III zwischen 28 % und 44 % [70]. In den AJCC Melanom-Klassifikationsdaten liegt das RFS im 5-Jahreszeitraum in den Stadien IIIA, IIIB, IIIC zwischen 50 bis 63 %, 26 bis 32 % bzw. 11 bis 12 % [71]. Dem Gutachten des Zentralregisters Malignes Melanom sind darüber hinaus längere Beobachtungszeiträume bis zum Wiederauftreten des Tumors nach Resektion zu entnehmen. So liegt das RFS für die Patientenpopulation aus Tübingen (Variante C) im 10-Jahreszeitraum für Patienten im Tumorstadium IIIA bei 48,1 %, für Tumorstadium IIIB bei 32,4 % und für Tumorstadium IIIC bei 25,1 % [66].

Den hier vorgenommenen Schätzungen liegen folgende vereinfachende Annahmen zugrunde: Die Inzidenz des Melanoms hat sich in den letzten 5 Jahren wenig verändert (s. Tabelle 3-5 Tabelle 3-5 und Abbildung 3-3). Von 2012 bis 2016 lag die durchschnittliche jährliche Änderung der Inzidenz bei den Frauen bei -0,1 % und bei den Männern bei 1,6 % [47]. Daher wurde als Basis für die Schätzung auf die Fallzahlen zur Inzidenz für erwachsene Patienten mit Melanom der Jahre 2012 bis 2016 zurückgegriffen, da diese Größenordnung voraussichtlich auch für die nächsten Jahre zu erwarten ist (s. auch Tabelle 3-6). Es liegen für die betroffenen Patienten mit Übergang von Stadium I bzw. II nach III und IV (Gruppe B1.A und Gruppe B1.B) sowie für die Gruppe von Patienten im Stadium IV und Rezidiv im Stadium IV (Gruppe B1.C)

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 bzw. Stadium IV sowie einem Rezidiv in Stadium IV mit Primärdiagnose in Stadium IV in den Vorjahren kann somit auf die Angaben aus dem ZRMM zurückgegriffen werden, die sich auf den gesamten Zeitraum der Erhebung, nämlich von 1980 bis 2017, beziehen [66].

B1.A, B1.B und B1.C: Prävalente Patienten, die von Stadium I und II in Stadium III und IV übergehen und prävalente Patienten im Stadium IV mit Rezidiv im Stadium IV

Die prävalente Patientengruppe, die von Stadium I und II in Stadium III oder Stadium IV übergeht bzw. ein Rezidiv in Stadium IV erleidet mit Primärdiagnose in Stadium IV, wurde in mehreren Schritten quantifiziert (s. Abbildung 3-5). Die Basis bildet der Mittelwert der inzidenten erwachsenen Patienten mit Melanom aus den Jahren 2012 bis 2016 (n = 22.446) [47]. Es wurde zunächst die Anzahl der erwachsenen Patienten in Stadium I und II, die jährlich in Stadium III oder Stadium IV übergehen, ermittelt. Ebenso wurde die Anzahl an erwachsenen Patienten in Stadium IV, die jährlich ein Rezidiv in Stadium IV erleiden, ermittelt. Die Anteile zur Stadienverteilung und für den Übergang wurden dem Gutachten aus dem ZRMM entnommen [66]. Sie basieren auf dem Datensatz der Patientenpopulation aus Tübingen (Variante C), da dieser die größte Vollständigkeit für die Nachbeobachtungsuntersuchungen (99,6 %) aufweist. Bei der Primärdiagnose sind 68,2 % bzw. 19,2 % der Patienten im Stadium I bzw. II [66]. 4,0 % der Patienten aus Stadium I und 5,2 % der Patienten aus Stadium II gehen im Krankheitsverlauf in Stadium III über. Weiterhin gehen 2,0 % der Patienten aus Stadium I und 2,5 % der Patienten aus Stadium II im Krankheitsverlauf in Stadium IV über [66]. Für die Zielpopulation werden nur die resezierbaren Patienten im Stadium III und IV berücksichtigt. Entsprechend den Daten von SEER17 (s. Tabelle 3-12) ist bei 94,6 % der Patienten im Stadium IIIC (Minimum) bzw. 99 % der Patienten im Stadium IIIB (Maximum) eine Resezierbarkeit gegeben. Die Angabe zur Resezierbarkeit von Patienten im Tumorstadium IV kann dem Gutachten zur adjuvanten Therapie des Melanoms auf Basis der Daten des ZRMM entnommen werden und liegt bei 20,7 % [66].

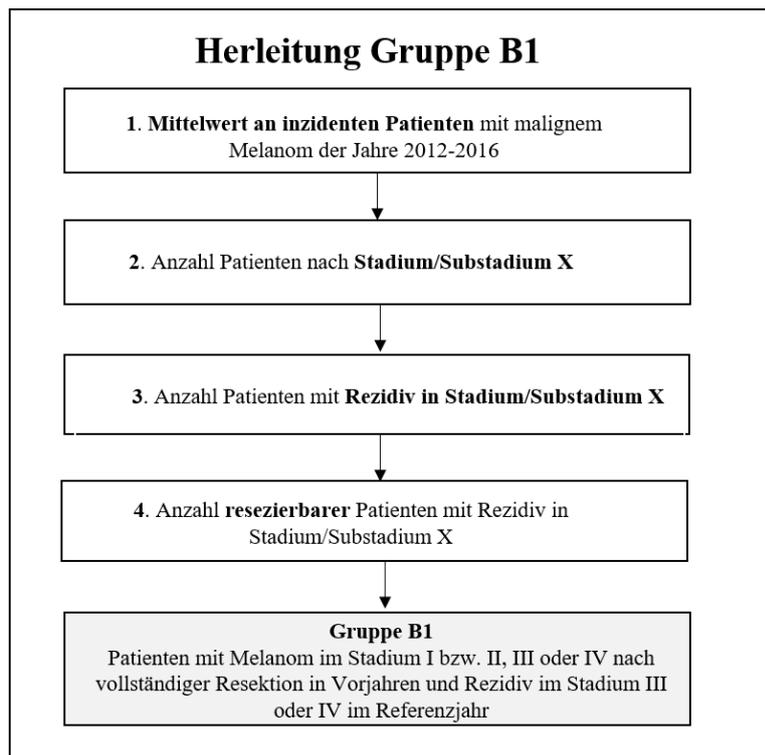


Abbildung 3-5: Herleitung der Anzahl an Patienten in Gruppe B1

Detaillierte Berechnungsschritte zur Herleitung der Anzahl an Patienten in Gruppe B1 sind dem beigefügten Excel-Modell zu entnehmen [63].

Tabelle 3-15: Schätzung der jährlichen Anzahl von prävalenten resezierbaren Erwachsenen mit Übergang zu Stadium III (B1.A) und Stadium IV (B1.B), bei denen die Erstdiagnose des Melanoms im Stadium I oder II gestellt wurde und erwachsene Patienten mit Primärdiagnose im Stadium IV (B1.C) und Rezidiv im Stadium IV

| AJCC-Krankheitsstadium | Anteil des Stadiums an Stadien I bis IV ^a | Anzahl Patienten nach Stadium ^b | Anteil Übergang Stadium III ^a | Anzahl Patienten Übergang Stadium III ^b | Anteil resezierbarer Patienten ^c | Anzahl resezierbarer Patienten ^b |
|---|--|--|--|--|---|---|
| Gruppe B1.A (Vollständige Resektion in Stadium I oder II mit Rezidiv in Stadium III) | | | | | | |
| <i>I bis IV gesamt</i> | | 22.446 | | | | |
| I | 68,2 % | 15.308 | 4,0 % | 612 | 94,6 - 99,0 % | 579 - 606 |
| II | 19,2 % | 4.310 | 5,2 % | 224 | 94,6 - 99,0 % | 212 - 222 |
| I und II zusammen^d | | 19.618 | | | | 791 - 828 |

| AJCC-Krankheitsstadium | Anteil des Stadiums an Stadien I bis IV ^a | Anzahl Patienten nach Stadium ^b | Anteil Übergang Stadium IV ^a | Anzahl Patienten Übergang Stadium IV ^b | Anteil resezierbarer Patienten ^c | Anzahl resezierbarer Patienten ^b |
|---|--|--|---|---|---|---|
| Gruppe B1.B (Vollständige Resektion in Stadium I oder II mit Rezidiv in Stadium IV) | | | | | | |
| <i>I bis IV gesamt</i> | | 22.446 | | | | |
| I | 68,2 % | 15.308 | 2,0 % | 306 | 20,7 % | 63 |
| II | 19,2 % | 4.310 | 2,5 % | 108 | 20,7 % | 22 |
| I und II zusammen^d | | 19.618 | | | | 85^e |
| AJCC-Krankheitsstadium | Anteil des Stadiums an Stadien I bis IV ^a | Anzahl Patienten nach Stadium ^b | Anteil Übergang Stadium IV ^a | Anzahl Patienten Übergang Stadium IV ^b | Anteil resezierbarer Patienten ^c | Anzahl resezierbarer Patienten ^b |
| Gruppe B1.C (Vollständige Resektion in Stadium IV mit Rezidiv in Stadium IV) | | | | | | |
| <i>I bis IV gesamt</i> | | 22.446 | | | | |
| IV | 2,1 % | 471 | 4,4 % | 21 | 20,7 % | 4^e |
| a) Zentralregister Malignes Melanom [66] b) Eigene Berechnungen c) Werte aus Tabelle 3-12 d) Abbildung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt e) Jeweils die Hälfte der Patienten wird im abschließenden Rechenschritt (GKV-Population) auf die untere und obere Spanne der Patientenanzahl bezogen AJCC= American Joint Committee on Cancer | | | | | | |

Die Gruppe der prävalenten Erwachsenen mit Melanom, bei denen die Primärdiagnose im Stadium I bzw. II gestellt wurde und die jährlich in das Tumorstadium III übergehen (Gruppe B1.A) und bei denen nach Komplettresektion eine adjuvante Therapie möglich ist, umfasst demnach 791 bis 828 Patienten, bezogen auf den Mittelwert der inzidenten Patienten der Jahre 2012 bis 2016 (s. Tabelle 3-15). Weiterhin umfasst die Gruppe an prävalenten Erwachsenen mit Melanom mit Primärdiagnose im Stadium I bzw. II, die jährlich in das Tumorstadium IV übergehen (Gruppe B1.B) und bei denen nach Komplettresektion eine adjuvante Therapie möglich ist, 85 Patienten. Die Gruppe B1.C umfasst 4 Patienten und beschreibt Patienten mit Tumorstadium IV in den Vorjahren nach Komplettresektion (NED) und Rezidiv im Tumorstadium IV. Diese Angaben beziehen sich ebenfalls auf den Mittelwert an inzidenten Patienten der Jahre 2012 bis 2016 (s. Tabelle 3-15).

B1.D: Prävalente Patienten im Stadium III mit Rezidiv im Stadium III bzw. Übergang in Stadium IV

Die ersten Berechnungsschritte zur Quantifizierung dieser Patientengruppe wurde analog zu den Gruppe B1.A, B1.B und B1.C durchgeführt. Die Basis bildet der Mittelwert der inzidenten erwachsenen Patienten mit Melanom der Jahre 2012 bis 2016 (n = 22.446). Der Anteil der Patienten, die bei der Primärdiagnose in Stadium III sind, liegt laut Daten des ZRMM bei 10,6 % [66]. 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 [66] herangezogen, basierend auf dem Datensatz der Patientenpopulation aus Tübingen (Variante C). Der Anteil der Patienten in Stadium IIIA liegt hier bei 23,3 %, in Stadium IIIB bei 49,5 % und in Stadium IIIC bei 27,3 % [66]. Als weitere Quelle für die Verteilung der Substadien wurden Studiendaten von 340 Patienten im Stadium III ausgewertet, die nach Resektion einen Rückfall erlitten [33]. Die Studie liefert vergleichbare Anteile für die Substadien IIIA, IIIB und IIIC von 27,9 %, 45,6 % bzw. 26,5 %.

Bei der Recherche nach Datenquellen mit ausreichend langen Nachbeobachtungszeiträumen des RFS nach einer Komplettresektion konnten zwei Datenquellen mit 5-Jahres-Zeiträumen und eine Datenquelle mit 10-Jahres-Zeiträumen identifiziert werden [33, 66, 71]. Um einen geeignet langen Zeitraum des RFS nach Komplettresektion abzubilden, wurden nur die Daten des Gutachtens aus dem ZRMM mit 10-Jahres-Zeiträumen für das RFS herangezogen. Auf Basis der Patientenpopulation aus Tübingen (Variante C) ist der Anteil der Patienten im Stadium III, die innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall erleiden in den Substadien unterschiedlich groß. So sind im Stadium IIIA 51,9 % der Patienten rückfällig, im Stadium IIIB sind es 67,6 % und im Stadium IIIC sind es 74,9 % [66].

Tabelle 3-16: Schätzung der Anzahl von prävalenten Erwachsenen in Stadium III, die einen Rückfall erleiden

| AJCC-Krankheitsstadium | Anteil des Stadiums an Stadien I bis IV ^a | Anzahl Patienten nach Stadium ^b | Anteil Substadium an Stadium ^{a,b} | Anzahl Patienten Substadium ^c | Anteil Rezidiv innerhalb von 10 Jahren ^a | Anzahl Patienten in Stadium III mit Rezidiv ^c |
|--|--|--|---|--|---|--|
| <i>I bis IV gesamt</i> | | 22.446 | | | | |
| III | 10,6 % | 2.379 | | | | |
| IIIA | | | 23,3 - 27,9 % | 554 - 664 | 51,9 % | 288 - 345 |
| IIIB | | | 45,6 - 49,5 % | 1.085 - 1.178 | 67,6 % | 734 - 796 |
| IIIC | | | 26,5 - 27,3 % | 630 - 650 | 74,9 % | 472 - 487 |
| a) Zentralregister Malignes Melanom [66] b) Romano et al. 2010 [33] c) Eigene Berechnungen AJCC= American Joint Committee on Cancer | | | | | | |

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 [33] wurde bei 60 % der Patienten im Stadium IIIA, bei 49 % der Patienten in Stadium IIIB und bei 39 % der Patienten im 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 3-12) ausgegangen [67]. Für Patienten, die nach dem Rezidiv in Stadium IV übergehen, wird angenommen, dass 20,7 % dieser Patienten resezierbar sind [66].

Tabelle 3-17 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} |
|---|--|--|-------------------------------------|---|---|
| <i>Stadium III mit Rezidiv in Stadium III</i> | | | 717 - 787 | | 679- 745 |
| IIIA | 288 - 345 | 60 % | 173 - 207 | 94,6 % | 164 - 196 |
| IIIB | 734 - 796 | 49 % | 360 - 390 | 94,6 % | 341 - 369 |
| IIIC | 472 - 487 | 39 % | 184 - 190 | 94,6 % | 174 - 180 |
| <i>Stadium III mit Übergang zu Stadium IV</i> | | | 777 - 841 | | 161 - 174 |
| IIIA | 288 - 345 | 40 % | 115 - 138 | 20,7 % | 24 - 29 |
| IIIB | 734 - 796 | 51 % | 374 - 406 | 20,7 % | 77 - 84 |
| IIIC | 472 - 487 | 61 % | 288 - 297 | 20,7% | 60 - 61 |
| a) Werte aus Tabelle 3-16 b) Romano et al. 2010 [33] c) Eigene Berechnung d) Werte aus Tabelle 3-12 e) Abweichungen in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt. AJCC= American Joint Committee on Cancer | | | | | |

Die Gruppe der prävalenten Erwachsenen mit Melanom, bei denen die Primärdiagnose in Stadium III gestellt wurde und die einen Rückfall in Stadium III erleiden, umfasst 717 bis 787 Patienten. Von diesen sind 679 bis 745 Patienten resezierbar. Dazu kommen weitere 777

bis 841 Patienten mit der Primärdiagnose in Stadium III, die in Stadium IV übergehen (s. Tabelle 3-17). Von diesen sind 161 bis 174 Patienten resezierbar.

GKV-Population

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde von einem Anteil von 88,2 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 73,36 Mio. GKV-Versicherten mit Stand vom August 2020 (Stichtag 1. Juli 2020) laut KM6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit [72] und den aktuellen Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30.09.2020 (83,19 Mio.) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes [73]. Es resultieren 3.452 bis 4.338 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 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 3-18: Anzahl der Patienten, für 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 (OPDIVO®) | Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion | Beträchtlich | 3.452 – 4.338 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 (Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4) wurde die Anzahl erwachsener Patienten in der GKV für die relevante Patientengruppe ermittelt (s. Tabelle 3-9). Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Patientengruppe vor (s. Abschnitt 4.4.3 in Modul 4I vom 30.03.2021). 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 3-18 beschriebenen therapeutischen 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten 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 3.3; Juli 2020), 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 Quelle

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 2.2020) aus den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) sowie die aktuellen Leitlinien der ASCO und des ESMO/ESMO. 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 (2021 – 2025) wurden Daten des RKI aus den Jahren 2012 bis 2016 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 in 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, der DKG, des RKI, des Statistischen Bundesamtes 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 und Resezierbarkeit identifiziert werden konnten, wurden Informationen zu den einzelnen Fragestellungen beschafft und herangezogen.

Zur Darstellung der Inzidenz des malignen Melanoms wurden aktuelle Daten (Referenzjahr 2016) des ZfKD im RKI verwendet, die im Jahr 2019 publiziert wurden [8].

Aktuelle Daten zur Stadienverteilung inzidenter maligner Melanome bei Erwachsenen konnten dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ des RKI und der GEKID [8] und dem Jahresberichtes 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren der DKG [64] entnommen werden. Weiterhin konnten Daten zur Stadienverteilung inzidenter maligner Melanome bei

Erwachsenen 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 [65] entnommen werden. Darüber hinaus wurden Daten aus einem für BMS erstellten Gutachten zur adjuvanten Therapie des Melanoms (Behandlungsbedarf und bisherige Behandlungspraxis) des ZDO [66] basierend auf den Daten des Zentralregisters Malignes Melanom (ZRMM) herangezogen.

Hinsichtlich der Frage nach Resezierbarkeit des malignen Melanoms in den verschiedenen Krankheitsstadien wurden Daten aus dem US-Amerikanischen Programm „*Surveillance Epidemiology and End Results (SEER17)*“ des *National Cancer Institut* genutzt. Die Daten wurden bereits in anderen Dossiers verwendet [67, 74-77]. Für die Resezierbarkeit von Patienten im Stadium IV wurde auf Daten aus dem ZDO-Gutachten [66] zurückgegriffen.

Aufgrund fehlender Angaben zur Verteilung der inzidenten Fälle von malignem Melanom nach Substadien in den vom RKI/GEKID und der ADT publizierten Daten, wurden Daten des Tumorregisters München und des Jahresberichts 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren des DKG 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 [66].

Für die Berechnung der prävalenten Patienten wurden die aktuellen ZfKD-Daten des RKI (Datenstand: Dezember 2019) mit der Inzidenz des Melanoms für die Jahre 2012 bis 2016 eingesetzt [47]. Die Verteilung der Patienten nach Stadien sowie die Anteile für die Übergänge (von Stadium I und II zu Stadium III und von Stadium IV mit Rezidiv in Stadium IV) wurden dem Gutachten des ZDO [66] entnommen. Für die Schätzung der Anzahl von Patienten in den Substadien IIIA bis IIIC wurden neben der Publikation von Garbe et al. [66] auch Studienergebnisse aus einer Publikation von Romano et al. [33] eingesetzt. Das Gutachten des ZDO 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 [67]. Für die Resezierbarkeit von Patienten im Stadium IV wurde auf Daten aus dem ZDO-Gutachten [66] 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 2020 (Stichtag 1. Juli 2020) wurden der Statistik KM6 entnommen. Die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland vom 30.09.2020 stammen vom Statistischen Bundesamt und basieren auf dem Zensus 2011. Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte mithilfe von Microsoft® Office Excel®. Das verwendete Modell ist zur besseren Nachvollziehbarkeit der einzelnen Berechnungsschritte hinterlegt [63].

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen wurden Tabelle 3-9 sowie insbesondere dem Abschnitt 4.4.3 in Modul 4I 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 (2021): ICD-10-GM Version 2021 Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut (C43-C44). [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/>.
2. Sebastian G, Herrmann A (2006): Klinik des primären Melanoms. In: Garbe C (Hrsg) Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
3. Anastassiou G, Bornfeld N (2006): Therapie des Aderhautmelanoms. In: Garbe C (Hrsg) Management des Melanoms. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 223-32.
4. Figl A, Hauschild A, Schadendorf D (2006): Behandlung von Melanomen der Schleimhäute und Meningen. In: Garbe C (Hrsg) Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 215-21.
5. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. (2013): Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature; 499:214-8.
6. Chin L, Garraway LA, Fisher DE (2006): Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. Genes & development; 20:2149-82.
7. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. (2008): 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; 26:527-34.
8. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. (2019): Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe, Korrigierte Fassung vom 17.08.2020. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=326F3835D12E426C2AFAED4E640ED681.2_cid298?_blob=publicationFile.
9. Bauer J (2006): Risikofaktoren des Melanoms. In: Garbe C: Garbe C (Hrsg) Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 65-81.
10. Breitbart EW, Volkmer B, Voss S, Greinert R (2006): Prävention von Hautkrebs. In: Garbe C (Hrsg) Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 85-95.

11. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. (2012): Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 66:201-11.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2008): 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. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-516/2007-11-15-KFU-Hautkrebscreening_BAnz.pdf.
13. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC (2011): The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment cell & melanoma research*; 24:879-97.
14. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. (2009): Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*; 27:6199-206.
15. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. (2001): Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*; 19:3622-34.
16. Garbe C, Blum A (2001): Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin pharmacology and applied skin physiology*; 14:280-90.
17. Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) (2020): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.3. - Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.
18. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. (2017): Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*; 67:472-92.
19. American Joint Committee on Cancer (2018): Implementation of AJCC 8th Edition Cancer Staging System. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://cancerstaging.org/About/news/Pages/Implementation-of-AJCC-8th-Edition-Cancer-Staging-System.aspx>.
20. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. (2004): An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA: a cancer journal for clinicians*; 54(3):131-49.
21. Kanaki T., Stang A., Gutzmer R., Zimmer L., Chorti E., Sucker A., et al. (2019): Impact of American Joint Committee on Cancer 8th edition classification on staging and survival of patients with melanoma. *Eur J Cancer*; 119:18-29.
22. Bristol-Myers Squibb (2015): Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Mrazek AA, Chao C (2014): Surviving cutaneous melanoma: a clinical review of follow-up practices, surveillance, and management of recurrence. *The Surgical clinics of North America*; 94:989-1002.

24. MSD SHARP & DOHME GMBH (2015): KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. MSD SHARP & DOHME GMBH (2015): KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Novartis Pharma GmbH (2014): MEKINIST® 0,5 mg Filmtabletten, MEKINIST® 2 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Novartis Pharma GmbH (2013): TAFINLAR® 50 mg Hartkapseln, TAFINLAR® 75 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Swetter SM, Thompson JA, Coit DG, Albertini MR, Barker C, Boland G, et al. (2020): Cutaneous Melanoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw;
29. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. (2020): European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Diagnostics - Update 2019. Eur J Cancer; 126:159-77.
30. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood J. M, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. (2020): Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. J Clin Oncol:JCO2000198.
31. Samuel E, Moore M, Voskoboynik M, Shackleton M, Haydon A (2019): An update on adjuvant systemic therapies in melanoma. Melanoma Manag; 6(3):MMT28.
32. Balch C. M., Gershenwald J. E., Soong S. J., Thompson J. F., Ding S., Byrd D. R., et al. (2010): Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. J Clin Oncol; 28:2452-9.
33. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB (2010): Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol; 28:3042-7.
34. Faries MB, Mozzillo N, Kashani-Sabet M, Thompson JF, Kelley MC, DeConti RC, et al. (2017): Long-Term Survival after Complete Surgical Resection and Adjuvant Immunotherapy for Distant Melanoma Metastases. Annals of surgical oncology; 24:3991-4000.
35. Sosman JA, Moon J, Tuthill R.J, Warneke JA, Vetto JT, Redman BG, et al. (2011): A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. Cancer; 117:4740-06.
36. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandala M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. (2020): Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol;
37. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2019): Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Filter: Geschlecht, Alter, Jahr 2016. Datenstand: 17.12.2019. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufel_form.html.
38. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2019): Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Inzidenz nach Altersgruppen, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner 2016. Filter: Alter und Geschlecht Datenstand:

- 17.12.2019. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.
39. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2020): Alterspezifische Neuerkrankungsrate nach Geschlecht für 2016. Diagramm. 2020.
40. Robert Koch-Institut (2004): Hautkrebs. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 22. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.gbe-bund.de/pdf/HEFT22.pdf>.
41. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. (2010): Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.gbe-bund.de/pdf/KID2010.pdf>.
42. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. (2012): Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_8.pdf?_blob=publicationFile.
43. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. (2017): Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?_blob=publicationFile.
44. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. (2013): Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_9.pdf?_blob=publicationFile.
45. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?_blob=publicationFile.
46. Robert Koch-Institut (2010): Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.gbe-bund.de/pdf/Krebspraevalenz.pdf>.
47. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2019): Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Filter: Geschlecht, Jahre 1999-2016. Datenstand: 17.12.2019. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
48. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2019): Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Mortalität, Fallzahlen in Deutschland. Filter: Geschlecht, Jahre 1999-2016. Datenstand: 17.12.2019. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
49. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut Neuerkrankungs- und Sterbefälle, malignes Melanom (2004-2016). Diagramm. 2020.
50. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2019): Datenbankabfrage Malignes Melanom (C43). Inzidenz, Alterstandardisierte Rate in Deutschland pro

- 100.000 Einwohne. Filter: Geschlecht, Jahre 2004-2016. Datenstand: 17.12.2019. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
51. Brunßen A, Eisemann N, Hübner J, Katalinic A (2019): Aktuelle Evidenz zum Nutzen des Hautkrebs-Screenings. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/buchreihen/versorgungs-report/frueherkennung/>.
52. Lüken F, Batz D, Kutschmann M (2016): Evaluation der Screeninguntersuchungen auf Hautkrebs gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses. Abschlussbericht der Jahre 2011 – 2013 im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2015. [Zugriff: 04.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4300/2016-12-16_BQS-HKS-Abschlussbericht-2011-2013.pdf.
53. Augustin M, Glaeske G (2019): Hautkrebsreport 2019. Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2015 bis 2017. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2061220/6fc0df4b35fa9776c1699ad71a0c4542/hautkrebsreport-2019-data.pdf>.
54. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2019): Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Filter: Geschlecht 2016. Datenstand: 17.12.2019. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
55. Koch-Institut Robert (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen_RKI.pdf.
56. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) e.V. (2020): Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID. Methodische Hinweise. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://atlas.gekid.de/CurrentVersion/Methoden%20GEKID%20Atlas.pdf>.
57. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut Neuerkrankung malignes Melanom, Jahr 2008 -2016. Diagramm. .
58. Schneider J. S., Moore D. H., 2nd, Mendelsohn M. L. (2008): Screening program reduced melanoma mortality at the Lawrence Livermore National Laboratory, 1984 to 1996. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 58(5):741-9.
59. Sitas F., Gibberd A., Kahn C., Weber M. F., Chiew M., Supramaniam R., et al. (2013): Cancer incidence and mortality in people aged less than 75 years: changes in Australia over the period 1987-2007. *Cancer Epidemiol*; 37(6):780-7.
60. Grange F., Woronoff A. S., Bera R., Colomb M., Lavole B., Fournier E., et al. (2014): Efficacy of a general practitioner training campaign for early detection of melanoma in France. *Br J Dermatol*; 170(1):123-9.
61. Esserman L., Shieh Y., Thompson I. (2009): Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA*; 302(15):1685-92.
62. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2019): Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Filter: Geschlecht, Jahr 2012-2016. Datenstand: 17.12.2019. [Zugriff: 03.03.2021]. URL:

- https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.
63. Bristol-Myers Squibb (2021): Excel-Modell zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet "Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion" in der Nutzenbewertung von Nivolumab (OPDIVO®).
 64. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) (2020): Jahresbericht der zertifizierten Hautkrebszentren, Kennzahlenauswertung 2020, Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.
 65. Klug S, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C (2014): Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland. Berlin. [Vortrag] 31 Deutscher Krebsskongress.
 66. Garbe C, Eigentler T, Keim U, Leiter U (2017): 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.
 67. Roche Pharma A. G. (2012): 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. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf.
 68. Tumorregister München (2013): Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom. Auswahlkriterien: Diagnosejahrgang 1998-2012, ohne DCO. Einschränkung auf das epidemiologische Einzugsgebiet. Datenbankstand: 30.04.2018.
 69. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. (2016): Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. The New England journal of medicine; 375:1845-55.
 70. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J (2016): Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. Clinical epidemiology; 8:109-22.
 71. Rutkowski P, Lugowska I (2014): Follow-up in melanoma patients. Memo; 7:83-6.
 72. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Gesetzliche Krankenversicherung Mitgliederstatistik KM6. Stichtag 1. Juli 2020. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: 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.
 73. Destatis (2020): Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Stand 30.09.2020. Ergebnisse der Bevölkerungsforschung auf Grundlage des Zensus 2011. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Startseite.html>.
 74. Bristol-Myers Squibb (2015): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (Opdivo®). Modul 3 A. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-889/2015-07-10_Modul3A_Nivolumab.pdf.
 75. MSD SHARP & DOHME GMBH (2015): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 3 B. Fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasierendes) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelte

- Patienten. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-931/2015-08-14_Modul3B_Pembrolizumab.pdf.
76. MSD SHARP & DOHME GMBH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pembrolizumab (KEYTRUDA®), Modul 3 A, Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3009/2019-03-29_Modul3A_Pembrolizumab.pdf.
77. Novartis Pharma GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dabrafenib (Tafinlar®), Modul 3A, Kombinationstherapie mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2665/2018-09-21_Modul3A_Dabrafenib.pdf.

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 3-29 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in der Tabelle 3-9 und der Tabelle 3-19 bis Tabelle 3-29 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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 Max. 12 Monate | 26 | 1 | |
| | | oder | | | |
| | | Zyklisch: alle 4 Wochen Max. 12 Monate | 13 | 1 | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Pembrolizumab | Erwachsene mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion | Zyklisch: alle 3 Wochen Max. 12 Monate | 17 | 1 | |
| | | oder | | | |
| | | Zyklisch: alle 6 Wochen Max. 12 Monate | 8 | 1 | |
| Dabrafenib+Trametinib | Erwachsene mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion | Kontinuierlich: 2x täglich Dabrafenib Max. 12 Monate | 365 | 1 | |
| | | Kontinuierlich: 1x täglich Trametinib Max. 12 Monate | 365 | 1 | |
| Beobachtendes Abwarten | Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion | Patientenindividuell unterschiedlich | | | |
| Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. | | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-19 zum Behandlungsmodus basieren auf der Dosierungsempfehlung der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Nivolumab (OPDIVO®) [1] und der Dosierungsempfehlung der Fachinformation der zVT Pembrolizumab (KEYTRUDA®) [2, 3] und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (Tafinlar®/Mekinist®) [4, 5].

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Nivolumab

Nivolumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert [1]. Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Nivolumab entweder alle 2 oder alle 4 Wochen zu verabreichen. Nivolumab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten verabreicht. In der adjuvanten Therapie beträgt die maximale Behandlungsdauer 12 Monate. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Eine Dosisverschiebung oder Behandlungsunterbrechung kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung der Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr werden aufgrund der Befristung der adjuvanten Behandlung auf 12 Monate nur diejenigen Zyklen berücksichtigt, die innerhalb von 12 Monaten abgeschlossen sind. Unter Berücksichtigung der Maximaldauer von 12 Monaten und dem in der Fachinformation angegebenen Behandlungsschema werden 26 bzw. 13 Zyklen pro Jahr angenommen. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt einen Tag.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Pembrolizumab

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert [2, 3]. Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Pembrolizumab entweder alle 3 oder alle 6 Wochen zu verabreichen. Pembrolizumab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 12 Monate. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Eine Behandlungsunterbrechung oder das Absetzen der Behandlung kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung der Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr werden aufgrund der Befristung der adjuvanten Behandlung auf 12 Monate nur diejenigen Zyklen berücksichtigt, die innerhalb von 12 Monaten abgeschlossen sind. Unter Berücksichtigung der Maximaldauer von 12 Monaten und dem in der Fachinformation angegebenen Behandlungsschema werden für die Berechnung 17 bzw. 8 Zyklen pro Jahr angenommen. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt einen Tag.

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion [4, 5]. Entsprechend der Fachinformation wird Dabrafenib kontinuierlich zweimal täglich und Trametinib kontinuierlich einmal täglich verabreicht. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 12 Monate. Eine Dosisverschiebung, Dosisreduktion oder

Behandlungsunterbrechung kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich werden. Bei kontinuierlicher Gabe ergeben sich 365 Behandlungstage. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt einen Tag.

Beobachtendes Abwarten

Das Vorgehen des beobachtenden Abwartens gestaltet sich patientenindividuell unterschiedlich. Daher sind konkrete Angaben zum Behandlungsmodus und Behandlungstagen pro Patient pro Jahr nicht möglich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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 Max. 12 Monate | 26 |
| | | oder | |
| | | Zyklisch: alle 4 Wochen Max. 12 Monate | 13 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Pembrolizumab | Erwachsene mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknoten- beteiligung nach vollständiger Resektion | Zyklisch: alle 3 Wochen Max. 12 Monate | 17 |
| | | oder | |
| | | Zyklisch: alle 6 Wochen Max. 12 Monate | 8 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|---|--|--|
| Dabrafenib+Trametinib | Erwachsene mit BRAF-V600- Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion | Kontinuierlich: 2x täglich Dabrafenib Max. 12 Monate | 365 |
| | | Kontinuierlich: 1x täglich Trametinib Max. 12 Monate | 365 |
| Beobachtendes Abwarten | Erwachsene mit Melanom mit Lymphknoten- beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion | Patientenindividuell unterschiedlich | |
| Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-21: Jahresverbrauch 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) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen 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 | 240 mg (2 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg OPDIVO® plus 1 Packung mit einer Durchstechflasche à 40 mg OPDIVO®) | 6.240 mg (52 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg OPDIVO® plus 26 Packungen mit einer Durchstechflasche à 40 mg OPDIVO®) | |
| | | oder | | | |
| | | 13 | 480 mg (4 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg OPDIVO® plus 2 Packungen mit einer Durchstechflasche à 40 mg OPDIVO®) | 6.240 mg (52 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg OPDIVO® plus 26 Packungen mit einer Durchstechflasche à 40 mg OPDIVO®) | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Pembrolizumab | Erwachsene mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion | 17 | 200 mg (2 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg KEYTRUDA®) | 3.400 mg (34 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg KEYTRUDA®) | |
| | | oder | | | |
| | | 8 | 400 mg (4 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg KEYTRUDA®) | 3.200 mg (32 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg KEYTRUDA®) | |

| 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) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|--|--|
| Dabrafenib+ Trametinib | Erwachsene mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion | 365 | Dabrafenib: 300 mg (4 Hartkapseln à 75 mg Tafinlar®) | 109.500 mg (13 Packungen mit 120 Hartkapseln à 75 mg Tafinlar®) |
| | | 365 | Trametinib: 2 mg (1 Filmtablette à 2 mg Mekinist®) | 730 mg (13 Packungen mit 30 Filmtabletten à 2 mg Mekinist®) |
| Beobachtendes Abwarten | Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion | Patientenindividuell unterschiedlich | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in Tabelle 3-21 erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Nivolumab

Entsprechend der Fachinformation werden entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen verabreicht [1]. Eine Gabe von 240 mg alle 2 Wochen entspricht 2 Packungen mit einer Durchstechfalsche à 100 mg OPDIVO® plus 1 Packung mit einer Durchstechflasche à 40 mg OPDIVO®. Bei einer Gabe von 240 mg alle 2 Wochen ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.240 mg bei 26 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Dies entspricht 52 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg OPDIVO® plus 26 Packungen mit einer Durchstechflasche à 40 mg OPDIVO®. Eine Gabe von 480 mg alle 4 Wochen entspricht 4 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg OPDIVO® plus 2 Packungen mit einer

Durchstechflasche à 40 mg OPDIVO®. Bei einer Gabe von 480 mg alle 4 Wochen ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.240 mg bei 13 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Dies entspricht 52 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg OPDIVO® plus 26 Packungen mit einer Durchstechflasche à 40 mg OPDIVO®.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Pembrolizumab

Entsprechend der Fachinformation werden entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen verabreicht [2, 3]. Eine Gabe von 200 mg alle 3 Wochen entspricht 2 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg KEYTRUDA®. Bei einer Gabe von 200 mg alle 3 Wochen ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.400 mg bei 17 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Dies entspricht 34 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg KEYTRUDA®. Eine Gabe von 400 mg alle 6 Wochen entspricht 4 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg KEYTRUDA®. Bei einer Gabe von 400 mg alle 6 Wochen ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.200 mg bei 8 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Dies entspricht 32 Packungen mit einer Durchstechflasche à 100 mg KEYTRUDA®.

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Entsprechend der Fachinformation erhält der Patient über einen Zeitraum von 12 Monaten zweimal täglich 150 mg Dabrafenib und einmal täglich 2 mg Trametinib [4, 5]. Dies entspricht einer täglichen Gabe von 4 Hartkapseln à 75 mg Tafinlar® plus 1 Filmtablette à 2 mg Mekinist® und einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 109.500 mg Dabrafenib und 730 mg Trametinib. Da die Therapie auf 12 Monate begrenzt ist und 12 Packungen Tafinlar®/Mekinist® nur eine Reichweite von 360 Tagen haben, ist die 13. Packung als Verwurf zu berücksichtigen. Es ergeben sich somit für Dabrafenib 13 Packungen mit 120 Hartkapseln à 75 mg Tafinlar® und für Trametinib 13 Packungen mit 30 Filmtabletten à 2 mg Mekinist®.

Beobachtendes Abwarten

Die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes 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 3.3 [6]. 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 dreimonatigen Abständen eine körperliche Untersuchung, eine Lymphknoten-Sonographie und eine Bestimmung des Tumormarkers S100B sowie in sechsmonatigen Abständen bildgebende Untersuchungen zu veranlassen sind [6].

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Nivolumab (OPDIVO® 40 mg 1 Durchstechflasche) | PZN: 11024601 AVP: 544,32 € | 513,02 € [1,77 € ¹ ; 29,53 € ²] |
| Nivolumab (OPDIVO® 100 mg 1 Durchstechflasche) | PZN: 11024618 AVP: 1.344,24 € | 1.268,66 € [1,77 € ¹ ; 73,81 € ²] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA® 100 mg 1 Durchstechflasche) | PZN: 10749897 AVP: 3.037,06 € | 2.865,12 € [1,77 € ¹ ; 170,17 € ²] |
| Dabrafenib (Tafinlar® 75 mg/ 120 Hartkapseln) | PZN: 07699865 AVP: 5.831,71 € | 5.829,94 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ²] |
| Trametinib (Mekinist® 2 mg/ 30 Filmtabletten) | PZN: 11295412 AVP: 4.367,34 € | 4.365,57 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ²] |
| Beobachtendes Abwarten | Patientenindividuell unterschiedlich | |
| PZN: Pharmazentralnummer AVP: Apothekenverkaufspreis = Apothekenabgabepreis ¹) Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt) ²) Rabatt nach § 130a SGB V (Herstellerrabatt) Stand Lauer-Taxe: 12.03.2021 [7-11] | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Die Angaben in Tabelle 3-22 stellen die Apothekenabgabepreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) dar. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination herangezogen, um den minimalen bzw. maximalen Verbrauch adäquat abzubilden. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Es wurden nur die im Verkehr befindlichen Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen.

Es wurden jeweils die aktuellen Apothekenabgabepreise entsprechend der Lauer-Taxe mit Stand vom 12.03.2021 berücksichtigt.

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

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsregelte Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Die angegebenen Preise entsprechen somit den für die GKV anfallenden Kosten.

Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Nivolumab

Die Berechnung der Kosten von Nivolumab wird bezogen auf die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination von OPDIVO® 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche) und OPDIVO® 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche) mit den aktuellen Apothekenabgabepreisen vorgenommen. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich für die GKV ein Arzneimittelpreis von 513,02 € für eine Packung OPDIVO® 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche à 40 mg) sowie 1.268,66 € für eine Packung OPDIVO® 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche à 100 mg).

Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Pembrolizumab

Die Berechnung der Kosten von Pembrolizumab wird bezogen auf die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination von KEYTRUDA® 25 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche) mit den aktuellen Apothekenabgabepreisen vorgenommen. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich für die GKV ein Arzneimittelpreis von 2.865,12 € für eine Packung KEYTRUDA® 25 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche à 100 mg).

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Die Berechnung der Kosten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wird bezogen auf die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination von Tafinlar® 75 mg/Hartkapsel 120 Hartkapseln je Packung und Mekinist® 2 mg/Filmtablette 30 Filmtabletten je Packung mit den aktuellen Apothekenabgabepreisen vorgenommen. Nach Abzug

der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich für die GKV ein Arzneimittelpreis von 5.829,94 € für eine Packung Tafinlar® und 4.365,57 € für eine Packung Mekinist®.

Beobachtendes Abwarten

Zu den möglichen und patientenindividuell unterschiedlichen Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten können, wie bereits erläutert, keine konkreten Angaben gemacht werden.

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

Tabelle 3-23: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Produkt | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen | AM-Kosten pro Patient pro Jahr |
|---|---|--|--|---------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Nivolumab | Behandlungsschema: alle 2 Wochen 240 mg | | | |
| | OPDIVO® 40 mg Nivolumab 1 Durchstechflasche | 513,02 € [1,77 €, 29,53 €] | 26 Packungen | 79.308,84 € |
| | OPDIVO® 100 mg Nivolumab 1 Durchstechflasche | 1.268,66 € [1,77 €, 73,81 €] | 52 Packungen | |
| | Behandlungsschema: alle 4 Wochen 480 mg | | | |
| | OPDIVO® 40 mg Nivolumab 1 Durchstechflasche | 513,02 € [1,77 €, 29,53 €] | 26 Packungen | 79.308,84 € |
| | OPDIVO® 100 mg Nivolumab 1 Durchstechflasche | 1.268,66 € [1,77 €, 73,81 €] | 52 Packungen | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Pembrolizumab | Behandlungsschema: alle 3 Wochen 200 mg | | | |
| | KEYTRUDA® 100 mg Pembrolizumab 1 Durchstechflasche | 2.865,12 € [1,77 €; 170,17 €] | 34 Packungen | 97.414,08 € |
| | Behandlungsschema: alle 6 Wochen 400 mg | | | |
| KEYTRUDA® 100 mg Pembrolizumab 1 Durchstechflasche | 2.865,12 € [1,77 €; 170,17 €] | 32 Packungen | 91.683,84 € | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Produkt | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen | AM-Kosten pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|---|--------------------------------|
| Dabrafenib+Trametinib | Dabrafenib (zweimal täglich 300 mg über 365 Behandlungstage) | | | |
| | Dabrafenib Tafinlar® 75 mg/ 120 Hartkapseln | 5.829,94 € [1,77 €; 0,00 €] | 13 Packungen | 75.789,22 € |
| | Trametinib (einmal täglich 2 mg über 365 Behandlungstage) | | | |
| | Trametinib Mekinist® 2 mg/ 30 Filmtabletten | 4.365,57 € [1,77 €; 0,00 €] | 13 Packungen | 56.752,41 € |
| | Arzneimittelkosten Dabrafenib+Trametinib | | | 132.541,63 € |
| Beobachtendes Abwarten | Patientenindividuell unterschiedlich | | | |

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-23 wurden die in Tabelle 3-21 dargestellten Packungen pro Jahr mit den in Tabelle 3-22 dargestellten Kosten pro Packung multipliziert.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population 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 | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an | - | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Pembrolizumab | Erwachsene mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an | - | - |
| Dabrafenib+Trametinib | Erwachsene mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an | - | - |
| Beobachtendes Abwarten | Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion | Patientenindividuell unterschiedlich | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind bei der Aufstellung zusätzlich notwendiger und sonstiger GKV-Leistungen lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen [12].

Unter Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine zusätzlichen GKV-Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend. Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| 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 |
|--|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Nivolumab | Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Pembrolizumab | Erwachsene mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an | - |
| Dabrafenib+Trametinib | Erwachsene mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an | - |
| Beobachtendes Abwarten | Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion | Patientenindividuell unterschiedlich | |

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

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

Die Angaben zu den sonstigen GKV-Leistungen ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel aus der Fachinformation von Nivolumab (OPDIVO®) [1] und aus den Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab (KEYTRUDA®) [2, 3] und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (Tafinlar®/Mekinist®) [4, 5]. In der Kostendarstellung aller

Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet:

Tabelle 3-27: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistungen | Kosten pro Anwendung Leistung in Euro |
|--|--|
| Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit | 71,00 € |
| Quelle: Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe [13] | |

Tabelle 3-28: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie | Kosten pro Anwendung in Euro | Anzahl sonstiger GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---------------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Nivolumab | Behandlungsschema: alle 2 Wochen 240 mg | | |
| | 71,00 € | 26 | 1.846,00 € |
| | Behandlungsschema: alle 4 Wochen 480 mg | | |
| | 71,00 € | 13 | 923,00 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Pembrolizumab | Behandlungsschema: alle 3 Wochen 200 mg | | |
| | 71,00 € | 17 | 1.207,00 € |
| | Behandlungsschema: (alle 6 Wochen 400 mg | | |
| | 71,00 € | 8 | 568,00 € |
| Dabrafenib+Trametinib | Nicht zutreffend | | |
| Beobachtendes Abwarten | Patientenindividuell unterschiedlich | | |

Die in Tabelle 3-27 und Tabelle 3-28 gelisteten sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe (Stand: 15.10.2020) entnommen [13].

Nivolumab

Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, ergeben sich 26 bzw. 13 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Entsprechend der Fachinformation muss bei jeder Behandlung eine Infusionslösung mit Nivolumab hergestellt werden [1]. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörper ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [13]. Bei einem Behandlungsschema alle 2 Wochen entspricht dies Jahreskosten von

1.846,00 €. Bei einem Behandlungsschema alle 4 Wochen entspricht dies Jahreskosten von 923,00 €.

Pembrolizumab

Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, ergeben sich 17 bzw. 8 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Entsprechend der Fachinformation muss bei jeder Behandlung eine Infusionslösung mit Pembrolizumab hergestellt werden [2, 3]. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörper ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [13]. Bei einem Behandlungsschema alle 3 Wochen entspricht dies Jahreskosten von 1.207,00 €. Bei einem Behandlungsschema alle 6 Wochen entspricht dies Jahreskosten von 568,00 €.

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib fallen keine sonstigen GKV-Leistungen an, da gemäß dem G-BA nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen sind [14].

Beobachtendes Abwarten

Zu den möglichen sonstigen GKV-Leistungen der zVT beobachtendes Abwarten können, wie bereits erläutert, keine konkreten Angaben gemacht werden.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Nivolumab | Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion | 79.308,84 € | Nicht zutreffend | 1.846,00 € | 79.308,84 € |
| | | oder | | | |
| | | 79.308,84 € | Nicht zutreffend | 923,00 € | 79.308,84 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Pembrolizumab | Erwachsene mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion | 97.414,08 € | Nicht zutreffend | 1.207,00 € | 97.414,08 € |
| | | oder | | | |
| | | 91.683,84 € | Nicht zutreffend | 568,00 € | 91.683,84 € |
| Dabrafenib/ Trametinib | Erwachsene mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion | 132.541,63 € (75.789,22 € für Dabrafenib + 56.752,41 € für Trametinib) | Nicht zutreffend | | 132.541,63 € |
| Beobachtendes Abwarten | Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion | Patientenindividuell unterschiedlich | | | |
| Herstellerzuschlag laut Anlage 3 Hilfstaxe [13] Stand Lauer-Taxe: 12.03.2021 [7-11] | | | | | |

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die adjuvante Therapie des fortgeschrittenen Melanoms nach Komplettresektion unterliegt seit 2018 einer dynamischen Entwicklung. Für die adjuvante Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms nach vollständiger Resektion haben die Arzneimittel Nivolumab, Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Tumor) Eingang in aktuelle Leitlinienempfehlungen gefunden [6, 15-17]. Für Nivolumab liegen als erste Therapieoption im adjuvanten Behandlungssetting im Vergleich zu den seit dem Jahr 2018 zugelassenen Therapieoptionen Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib reife und belastbare Daten zum Gesamtüberleben vor. Nivolumab kann unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus eingesetzt werden und ist darüber hinaus zur Vermeidung von Rezidiven im Tumorstadium IV zugelassen. Der therapeutische Bedarf für Melanom-Patienten mit Fernmetastasen und Komplettresektion kann aktuell nur durch Nivolumab gedeckt werden. Aus diesen Gründen ist davon auszugehen, dass Nivolumab künftig einen großen Stellenwert in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms nach Komplettresektion einnehmen wird.

Aufgrund der neu entstandenen therapeutischen Vielfalt im vorliegenden Indikationsgebiet sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Der zukünftige Einsatz wird durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt jeder Therapieentscheidung beeinflusst, zu denen keine hinreichend belastbaren Daten vorliegen, die das Ausmaß des Einflusses dieser Faktoren beschreiben. Eine begründete und belastbare Schätzung des Versorgungsanteils einer adjuvanten Therapie mit Nivolumab ist aus diesen Gründen auch rund drei Jahre nach Zulassung noch 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 z. B. 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, können folgende Gründe dazu führen, dass Nivolumab in der adjuvanten Therapie nicht zum Einsatz kommt:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägungen 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 Fachinformation 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 können der Zulassungsstudie CA209-238 sowie der IMMUNED-Studie [18] entnommen werden. Eine Übersicht über die Abbruchrate ist der nachfolgenden Tabelle 3-30 zu entnehmen.

Tabelle 3-30: 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 |
| IMMUNED | Erwachsene mit Stadium-IV-Melanom nach Komplettresektion (NED) | 12,5 % (7/56) ^b |
| UE= unerwünschte(s) Ereignis(se) a) Therapieabbruch wegen UE. Es wurden alle UE berücksichtigt, die ab Behandlungsbeginn bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten (Abschnitt 4.3.2.1.3.1.6 in Modul 4 I vom 30.03.2021) b) Therapieabbruch wegen UE. Es wurden alle UE berücksichtigt, die ab Behandlungsbeginn bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten (Abschnitt 4.3.1.3.1.2 in Modul 4 I vom 30.03.2021) | | |

Versorgungssituation mit den zugelassenen Therapien

Die aktuelle Version der S3-Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Melanoms erschien im Oktober 2019 und greift die Veränderungen der Therapielandschaft und Evidenz auf dem Gebiet der adjuvanten medikamentösen Therapie auf [6]. Für Patienten im Tumorstadium III nach einer R0-Resektion stehen in Deutschland seit dem Jahr 2018 zwei Immuntherapien mit anti-PD-1-Antikörpern (Nivolumab und Pembrolizumab) sowie eine zielgerichtete Kombinationstherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren (Dabrafenib in Kombination mit Trametinib) zur Verfügung. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt daher, dass Patienten mit AJCC-Tumorstadium III A-D unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden soll. Die adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor wird nur für Patienten im AJCC Tumorstadium III A-D mit einer BRAF-V600E- oder V600K-Mutation empfohlen. Für Patienten im AJCC Tumorstadium IV ohne Krankheitszeichen (NED) empfiehlt die S3-Leitlinie darüber hinaus eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD-1-Antikörper [6].

Es liegen derzeit keine publizierten Daten vor, die den Anteil von Patienten mit einer der neuen Therapieoptionen zur adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms in Deutschland darstellen. Es können jedoch folgende Annahmen bezüglich der Versorgungssituation getroffen werden:

Die Zulassung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist auf Patienten mit BRAFV600-Mutation im Stadium III nach Komplettresektion beschränkt. Weiterhin ist Pembrolizumab im Gegensatz zu Nivolumab nicht zugelassen für die adjuvante Behandlung von Patienten im Tumorstadium IV. Darüber hinaus liegen nur für Nivolumab reife Daten zum Gesamtüberleben der Patienten nach adjuvanter Therapie vor. Aus diesen Gründen ist mit einem höheren Versorgungsanteil für Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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 von Nivolumab für die adjuvante Therapie des Melanoms derzeit nicht möglich. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Tabelle 3-29 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patienten nicht verändern wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen 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 Behandlungsdauer und der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden aus den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt.

Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand 12.03.2021 (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem). Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

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“.

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.

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

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden der aktuell gültigen S3-Leitlinie, den Fachinformationen zu Nivolumab, Pembrolizumab und Dabrafenib und Trametinib sowie Modul 4I des vorliegenden Moduls entnommen.

Die Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung erfolgte mithilfe von Microsoft® Office Excel®. Das verwendete Modell ist zur besseren Nachvollziehbarkeit der einzelnen Berechnungsschritte hinterlegt [19].

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 (2015): Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. MSD SHARP & DOHME GMBH (2015): KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH (2015): KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Novartis Pharma GmbH (2013): TAFINLAR® 50 mg Hartkapseln, TAFINLAR® 75 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5. Novartis Pharma GmbH (2014): MEKINIST® 0,5 mg Filmtabletten, MEKINIST® 2 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) (2020): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.3. - Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.
7. Lauer-Fischer. (2021): Lauer-Taxe. OPDIVO 10mg/lm Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 10 ml Durchstechflasche. Datenbankabfrage vom 12.03.2021.
8. Lauer-Fischer. (2021): Lauer-Taxe. MEKINIST 2,0 mg Filmtablette. Datenbankabfrage vom 12.03.2021.
9. Lauer-Fischer. (2021): Lauer-Taxe. OPDIVO 10mg/lm Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 4 ml Durchstechflasche. Datenbankabfrage vom 12.03.2021.
10. Lauer-Fischer. (2021): Lauer-Taxe. KEYTRUDA 25 mg/lm Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 100 mg/4ml . Datenbankabfrage vom 12.03.2021.
11. Lauer-Fischer. (2021): Lauer-Taxe. TAFINLAR 75 mg Hartkapseln. Datenbankabfrage vom 12.03.2021.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie. [Zugriff: 0.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6013/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_nAWG_D-446_TrG.pdf.
13. GKV-Spitzenverband (2020): Anlage 3 - Preisbildung für parenterale Lösungen Stand 15. Oktober 2020. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_i.d.F.13_Ergaenzungsvereinbarung_mit_Stand_15.10.2020.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung. [Zugriff: 0.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5650/2019-03-22_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-383_TrG.pdf.
15. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood J. M, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. (2020): Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. J Clin Oncol:JCO2000198.
16. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. (2020): European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Diagnostics - Update 2019. Eur J Cancer; 126:159-77.
17. Swetter SM, Thompson JA, Coit DG, Albertini MR, Barker C, Boland G, et al. (2020): Cutaneous Melanoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw;
18. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. (2020): Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in

- patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*; 395(10236):1558-68.
19. Bristol-Myers Squibb (2021): Excel-Modell zur Bestimmung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung im Anwendungsgebiet "Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion" in der Nutzenbewertung von Nivolumab (OPDIVO®).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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 3-31 dargestellt.

Tabelle 3-31: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für intravenöse Verabreichung von Nivolumab-Monotherapie

| Indikation* | Empfohlene Dosis und Infusionszeit |
|--|---|
| Melanom (Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms oder adjuvante Behandlung) Nierenzellkarzinom | 240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten |
| Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Klassisches Hodgkin-Lymphom Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs Urothelkarzinom Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus | 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.

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

[...]

Dauer der Behandlung

[...]

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

[...]

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 3-32 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.

Tabelle 3-32: 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 | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist |
| | - OPDIVO + Ipilimumab ^a | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| | Diarrhö oder Kolitis Grad 4 | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |

| Immunvermittelte Nebenwirkung | Schweregrad | Behandlungsmodifikation |
|---|---|---|
| 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 ^b fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten |
| | Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut | Hautausschlag Grad 3 | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist |
| | Hautausschlag Grad 4 | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| | Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN) | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4) |
| Immunvermittelte Myokarditis | Grad 2 Myokarditis | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist ^c |
| | Grad 3 oder 4 Myokarditis | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Andere immunvermittelte Nebenwirkungen | Grad 3 (erstes Auftreten) | Dosis(en) aufschieben |
| | Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |

| Immunvermittelte Nebenwirkung | Schweregrad | Behandlungsmodifikation |
|---|-------------|-------------------------|
| <p>Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).</p> <p>a) Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab, sollte eine Diarrhö oder Kolitis vom Grad 3 während der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie) nach der Kombinationstherapie auftreten.</p> <p>b) Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.</p> <p>c) Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Auftreten einer immunvermittelten Myokarditis ist unbekannt.</p> | | |

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).

[...]

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 Abschnitt 5.2).

Die Daten von Patienten mit SCCHN, adjuvanter Behandlung des Melanoms und Erstlinientherapie des RCC ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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 (s. Tabelle 3-31 [...]) 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).

[...]

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

[...]

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

[...]

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. Cytomegalievirus(CMV)-Infektion/-Reaktivierung wurde bei Patienten mit Corticosteroid-refraktärer immunvermittelter Kolitis berichtet. Infektionen und andere Ursachen der Diarrhö sind deshalb durch geeignete Labortests und zusätzliche Untersuchungen auszuschließen. Falls sich die Diagnose der Corticosteroid-refraktären Kolitis bestätigt, sollte zusätzlich zu dem Corticosteroid ein anderes Immunsuppressivum oder ein Austausch der Corticosteroidtherapie in Betracht gezogen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es 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, Myasthenia gravis, myasthenes Syndrom, aseptische Meningitis, Enzephalitis, Gastritis, Sarkoidose, Duodenitis, Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom und Hypoparathyreoidismus 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.

Es wurden Fälle von Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, 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.

Die Diagnose einer Myokarditis erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit. Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sollten auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, sollte unverzüglich eine Hochdosistherapie mit Steroiden (Prednison 1 - 2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1 - 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden und unverzüglich eine kardiologische Untersuchung mit umfassender Diagnostik nach aktuellen klinischen Leitlinien veranlasst werden. Sobald die Diagnose einer Myokarditis bestätigt wurde, sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde mit Nivolumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

Infusionsreaktionen

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

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Fortgeschrittenes Melanom

[...]

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 Corticosteroiden (≥ 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

[...]

Nierenzellkarzinom

[...]

Klassisches Hodgkin-Lymphom

[...]

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

[...]

Kopf-Hals-Tumoren

[...]

Urothelkarzinom

[...]

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

[...]

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro 4-ml-Durchstechflasche, 25 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche oder 60 mg Natrium pro 24-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,5 %, 1,25 % oder 3 % der von

der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie 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 (E433)

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

3 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

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung ab dem Zeitpunkt der Zubereitung hat sich folgendermaßen dargestellt (die Zeiten verstehen sich inklusive der Anwendungsdauer):

Tabelle 3-33: Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung

| Zubereitung der Infusion | Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung | |
|--|--|---|
| | Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C | Aufbewahrung bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) und Raumbeleuchtung |
| Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke | 30 Tage | 24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung) |
| Verdünnt mit Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke | 24 Stunden | 8 Stunden (von insgesamt 24 Stunden Aufbewahrung) |

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender und sollte 24 Stunden bei 2°C bis 8°C oder 8 Stunden (von insgesamt 24 Stunden Aufbewahrung) bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) nicht überschreiten, außer die Zubereitung der Infusion hat unter kontrollierten und validiert aseptischen Bedingungen stattgefunden.

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).

[...]

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 [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 bedeutsamen 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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]“

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als 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 sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID genannt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem OPDIVO vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie OPDIVO verschreiben bzw. anwenden werden, mit der Patientenkarte versorgt werden oder Zugang dazu erhalten [3] .

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten:

Die Behandlung mit OPDIVO kann das Risiko erhöhen für:

- Immunvermittelte Pneumonitis
- Immunvermittelte Kolitis
- Immunvermittelte Hepatitis
- Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

- Immunvermittelte Endokrinopathien
- Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
- Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Anzeichen oder Symptome der Gesundheitsrisiken und wann ein Arzt aufzusuchen ist.

Kontaktinformationen des OPDIVO-verschreibenden Arztes.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-34: Maßnahmen nach der Zulassung

| 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. | 4Q 2020 |
| 3. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Um den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab weiter aufzuklären, muss der Zulassungsinhaber eine Studie durchführen und die Ergebnisse einreichen. Diese randomisierte klinische Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und mit einem angemessenen Spektrum an PD-L1-Expressionsleveln vergleichen. Diese Studie soll gemäß eines genehmigten Protokolls durchgeführt werden. | 30. September 2021 |

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 bedeutsamen 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.

Mit dem zuletzt genehmigten Antrag auf die Indikationserweiterung für die Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie wurde der EMA die Version 16.2 des RMP eingereicht.

Im finalen CHMP *extension of indication variation assessment report* zu dieser Indikationserweiterung vom 15.10.2020 werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [4]:

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

Als wichtige potenzielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität und 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 die Rubrik fehlende Informationen werden die Patientengruppen mit schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, aufgeführt [4].

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 [4].

Das PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) 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 [4].

Tabelle 3-35: 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; • Patientenkarte | 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 |
| Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab bei cHL | Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 | Registerstudie CA209-835 |
| Risiko einer GvHD unter Nivolumab nach allogener HSZT | Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 | Keine |
| Fehlende Informationen | | |
| 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 systemische Immunsuppressiva erhalten haben | Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5 | Keine |

| Sicherheitsbedenken | Maßnahmen zur Risikominimierung | Pharmakovigilanz-Aktivitäten |
|---|---------------------------------|------------------------------|
| cHL = klassisches Hodgkin-Lymphom; HSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen; Quelle: [4] | | |

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

Die im Rahmen des RMP als Risikominimierungsmaßnahme konkret vorgesehenen Formulierungen wurden vollständig in die aktuelle Fachinformation [1] und Gebrauchsinformation [5] übernommen.

Die Anforderungen bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Patientenkarte [3] erstellt wurde.

Die Patientenkarte [3] enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der Gesundheitsrisiken (immunvermittelte Nebenwirkungen), bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist:

- Brustkorb (Herz und Lunge): Atembeschwerden, Husten, Keuchen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen (verstärkte Wahrnehmung Ihres Herzschlags)
- Bauch (Magen und Darm): Durchfall (wässriger, dünner oder weicher Stuhl), Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leber: Gelbfärbung der Augen oder Haut (Gelbsucht), Schmerzen in der rechten Bauchseite
- Nieren: veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Hormonproduzierende Drüsen (einschließlich Diabetes): Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Fatigue (Müdigkeit), Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen (z.B. verminderter Geschlechtstrieb, Reizbarkeit, Vergesslichkeit), übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Haut: Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut (möglicherweise tödlich), Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Andere: Schwäche, Fatigue (Müdigkeit), verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine, Schwierigkeiten beim Gehen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Nackensteifheit,

Verwirrtheit, Benommenheit, Muskelschmerzen, Steifheit, dunkler Urin, schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes 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 BMS bekannt gegeben sowie für die Fackreise auf die Fachinformation verwiesen [3].

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 bedeutsamen 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 bedeutsamen 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 final CHMP *extension of indication variation assessment report* vom 15.10.2020 in der Indikation des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, reizivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie [4] zugrunde. Des Weiteren wurde die Patientenkarte [3] herangezogen.

Alle herangezogenen Quellen sind in 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 (2015): Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb (2020): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. OPDIVO® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Anhang II. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (2020): OPDIVO® (Nivolumab) Patientenkarte. Version 12.0. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte_V12_Patientenkarte-de.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
4. EMA (2020): Assessment report- OPDIVO, International non-proprietary name: nivolumab Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>.
5. Bristol-Myers Squibb (2020): Gebrauchsinformation: Information für Anwender. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Nivolumab. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.bmsmedinfo.de/servlet/servlet.FileDownload?file=00P0J00001eGX7OUAW>.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------------|-------------------------------------|--|--|
| Nicht zutreffend. | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: November 2020 (2)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle erforderlichen ärztlichen Leistungen sind vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet [1].

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

1. Quartal 2021 vom 04.02.2021

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

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

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1 Quartal 2021. [Zugriff: 04.02.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2021.pdf.