

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tebentafusp (Kimmtrak[®])

Immunocore Ireland Ltd.

Modul 3 A

*Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	83
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	118
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	136
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	138
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	140
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	143
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	143
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	156
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	156
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	159
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	162
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	162
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	163
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	164
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	167

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Krankheitsstadien des Aderhautmelanom, basierend auf (American Cancer Society, 2018a).....	17
Tabelle 3-2: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020b, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021).....	26
Tabelle 3-3: Zentrum für Krebsregisterdaten – Anzahl der Patienten mit der Indikation Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-) (Robert Koch-Institut (RKI), 2022)	30
Tabelle 3-4: Bestimmung der Zielgruppe, eigene Darstellung	31
Tabelle 3-5: Schätzung der Inzidenz der Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3) auf Basis der Fallzahlen der Indikation Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-), eigene Darstellung.....	33
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, eigene Darstellung	34
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	35
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel (Europäische Kommission, 2022) und zweckmäßige Vergleichstherapie (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021)).....	48
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel (Europäische Kommission, 2022) und zweckmäßige Vergleichstherapie (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021)).....	59
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel (Europäische Kommission, 2022) und zweckmäßige Vergleichstherapie (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021))	63
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels (Europäische Kommission, 2022) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische	

Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021)..... 73

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel (Europäische Kommission, 2022) und zweckmäßige Vergleichstherapie (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021)) 84

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 104

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) .. 108

Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung..... 114

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (Europäische Kommission, 2022) und die zweckmäßige Vergleichstherapie (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021) (pro Patient) 118

Tabelle 3-17: CRS-Einstufung und Behandlungsleitlinie 144

Tabelle 3-18: Behandlungsempfehlungen und Dosisanpassungen bei akuten Hautreaktionen 146

Tabelle 3-19: Nebenwirkungen bei Patienten, die KIMMTRAK als Monotherapie erhielten 152

Tabelle 3-20: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungstätigkeiten nach Sicherheitsaspekten 159

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 165

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Systemische und auf die Leber gerichtete Behandlungen (Steeb et al., 2021).....	21
Abbildung 3-2: Bestimmung der Patientenpopulation, eigene Darstellung.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Antikörper gegen Arzneimittel
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AR	Apothekenrabatt
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>
AVP	Apothekenabgabepreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BAP1	<i>BRCA1-associated protein-1</i> (BRCA1-assoziierte Protein-1)
BRAF	<i>Proto-oncogene B-Raf</i> (Proto-Onkogen B-Raf)
CK	Creatinkinase
CRS	<i>Cytokine release syndrome</i> (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CY	Cytochrom
DC	<i>Dendritic cells</i> (Dendritische Zellen)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EIF1AX	<i>Eukaryotic Translation Initiation Factor 1A X-Linked</i> (Eukaryotischer Translationsinitiationsfaktor 1A, X-chromosomal)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>

EU	Europäische Union
EURD	<i>European Union reference dates</i>
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Thyroxin
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GNA11	<i>G-protein alpha subunit 11</i>
GNAQ	<i>G-protein Q polypeptide 1</i>
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HA	Herstellerabschlag
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ImmTACs	<i>Immune-mobilising monoclonal T-cell receptors against cancer</i>
LFT	<i>Liver function test</i> (Leberfunktionstest)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Metastasierung auf entfernte Stellen
MAP	<i>Mitogen-activated protein-kinase</i> (Mitogen-aktivierte Protein-Kinase)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEK	<i>Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase</i> (Mitogen-aktivierte extrazelluläre signal-regulierte Kinase)
MRT	Magnetresonanztomographie
µg	Mikrogramm
N	Lymphknoten
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NRAS	<i>Proto-oncogene, GTPase</i>

	(Proto-Onkogen GTPase)
OS	<i>Overall survival</i> (Gesamtüberleben)
PD1	<i>Programmed death-1</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
QTcF	<i>Corrected QT interval by Fridericia's formula</i> (Frequenzkorrigiertes QT-Intervall korrigiert mit der Fridericia-Formel)
RCT	<i>Randomized controlled trial</i> (Randomisierte kontrollierte Studie)
RFA	Radiofrequenz-Ablation
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SF3B1	<i>Splicing Factor 3b Subunit 1</i> (Spleißfaktor 3B-Untereinheit 1)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
T	Haupttumor
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i> (Unter Behandlung auftretendes UE)
TNM	Tumor-Knoten-Metastasen
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
TTT	Transpupilläre Thermotherapie
T-VEC	Talimogen laherparepvec
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dacarbazin, Encorafenib, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib und Vemurafenib“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019).

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Feststellung der ZVT fand am 11. Juli 2019 statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2019-B-102 dokumentiert. Das Beratungsgespräch bezog sich auf die ZVT für den Wirkstoff Tebentafusp im damals geplanten Anwendungsgebiet der Behandlung des metastasierten, Humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-A*02:01 positiven Aderhautmelanoms (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA die ZVT wie folgt bestimmt; dieser Definition folgt Immunocore Limited:

„Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dacarbazin, Encorafenib, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib und Vemurafenib“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019).

- Tebentafusp (IMCgp100) wurde am 21. Januar 2021 der Orphan Drug-Status für die Indikation Aderhautmelanom erteilt (European Medicines Agency (EMA), 2021). Das Arzneimittel wurde am 01.04.2022 durch die EMA nach der Direktive EU/3/16/1826 als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zugelassen (Europäische Kommission, 2022a).
- Dieses Anwendungsgebiet entspricht dem für Tebentafusp geplanten Anwendungsgebiet. Dementsprechend folgt der pharmazeutische Unternehmer der im Beratungsgespräch vom G-BA vorgeschlagenen ZVT. Laut Zulassungsstatus kommen für das metastasierte Melanom die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab; die Proto-Onkogen B-Raf (BRAF) -Inhibitoren Dabrafenib, Encorafenib und Vemurafenib; die Mitogen-aktivierte extrazelluläre signal-regulierte Kinase (MEK) -Inhibitoren Binimetinib, Cobimetinib und Trametinib; die Alkylantien Dacarbazin und Lomustin in Betracht. Hinsichtlich des Anwendungsgebietes käme das onkolytische Virus Talimogen laherparepvec in Betracht, dieses wird jedoch aufgrund seiner in den Fachinformationen beschriebenen ausschließlich kutanen oder subkutanen Applikation für das vorliegende Anwendungsgebiet ausgeschlossen. Zudem ist die Anwendung der Wirkstoffe Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib sowie Vemurafenib laut Zulassung auf Patienten mit BRAF-V600-Mutation beschränkt. Die Zulassungen sind teilweise an spezifizierte Kombinationspartner gebunden. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019)

- Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als ZVT nicht in Betracht. Es wird davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass eine nicht-medikamentöse Behandlung bei Lebermetastasen, insbesondere eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine transarterielle Radioembolisation (Selektive interne Radiotherapie, SIRT), nicht (mehr) in Frage kommt. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019)
- Da nur limitierte Evidenz zu den einzelnen Therapieoptionen verfügbar ist, werden alle vom G-BA aufgeführten Therapien als gleichwertig bezüglich ihrer Wirksamkeit in der vorliegenden geplanten Indikation angesehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat daher für den Kontrollarm der randomisierten kontrollierten Studie (engl. randomized controlled trial, RCT) IMCgp100-202 drei Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen festgelegt, aus denen der behandelnde Arzt auswählen konnte: PD1 (engl. programmed death-1) -Inhibitor (Pembrolizumab), Ipilimumab oder Chemotherapie (Dacarbazin).

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.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Benennung und die Begründung für die Wahl der ZVT wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung (2019-B-102) – Tebentafusp zur Behandlung des Aderhautmelanoms – entnommen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019).

Die Indikation sowie die Bewertung von Tebentafusp durch die EMA wurden der Fachinformation (Europäische Kommission, 2022b) entnommen.

Richtlinien zur Nutzenbewertung bei Orphan Drugs wurden der Verfahrensordnung des G-BA zu Orphan Drugs entnommen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022).

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. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2022a. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 1.4.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "KIMMTRAK - Tebentafusp" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/dec_155304_de.pdf [Accessed 17.04.2022].
2. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2022b. *KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2022)* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/anx_155304_de.pdf [Accessed 17.04.2022].
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2021. *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation January 2021* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/comp-meeting-report-review-applications-orphan-designation-january-2021_en.pdf [Accessed 30.11.2021].
4. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-102. Tebentafusp zur Behandlung des Aderhautmelanoms.
5. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 16. Dezember 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 22.03.2022 B2 in Kraft getreten am 23. März 2022* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf [Accessed 17.04.2022].

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.

Das Aderhautmelanom gehört zur Gruppe der okulären Melanome und ist eine seltene Krebserkrankung. Primäre Tumore gehen von den Pigmentzellen der Aderhaut, des Ziliarkörpers oder der Iris des Auges aus (Chattopadhyay et al., 2016). Das Aderhautmelanom ist eine metastasierende Erkrankung, die bei erwachsenen Personen zu den häufigsten malignen Tumoren mit Ursprung im Auge zählt (Chattopadhyay et al., 2016). Im europäischen Vergleich wird eine durchschnittliche Inzidenz von etwa 5 Fällen pro 1.000.000 postuliert (Mallone et al., 2012).

Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers lag keine deutsche Leitlinie zur Behandlung des Aderhautmelanoms vor. In der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) wurde das Aderhautmelanom explizit ausgeschlossen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe AWMF), 2020). Die aktuelle Version der Onkopedia-Leitlinie Melanom der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) befand sich zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers in einem Aktualisierungsprozess durch die Fachgesellschaft (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), 2021).

Die in einer Veröffentlichung von Steeb et al. aus dem Jahr 2020 zusammengetragenen „Guidelines for uveal melanoma: a critical appraisal of systematicall identified guidelines using the AGREE II and AGREE-REX instrument“ (Leitlinien für das Aderhautmelanom: Eine kritische Würdigung der systematisch identifizierten Leitlinien mit dem Instrument AGREE II und AGREE-REX) dienen als eine wesentliche Grundlage für die Ausarbeitung dieses Dossiers (Steeb et al., 2020). In einer weiteren Studie von Steeb et al. aus dem Jahr 2021, welche die aktuelle Versorgungssituation darstellt, wird auf das Fehlen einer deutschen Leitlinie hingewiesen (Steeb et al., 2021) und angeführt, dass diese deutsche Leitlinie auf der englischen Leitlinie von Nathan et al. aus dem Jahr 2015 basieren sollte, da diese qualitativ als die beste der zur Verfügung stehenden Leitlinien bewertet wurde. In der englischen Leitlinie wird für die Behandlung des Aderhautmelanoms keine zugelassene medikamentöse Therapie genannt (Nathan et al., 2015).

Pathogenese und Risikofaktoren

In der Regel entstehen die fast ausschließlich einseitig vorkommenden Tumore aus pigmentierten Zellen in der Choroidea (Aderhaut) des menschlichen Auges (90 %), welche zwischen der Dermis (Lederhaut) und der Iris (Regenbogenhaut) verortet ist. In seltenen Fällen entwickeln sich die Tumore jedoch auch in der Iris oder dem Corpus ciliare (Ziliarkörper), welcher als Aufhängung für die Lens (Linse) fungiert (Chattopadhyay et al., 2016, Nathan et al., 2015).

Das Erkrankungsrisiko nimmt mit steigendem Alter zu und weist seinen Höhepunkt bei Personen mit etwa 70 Lebensjahren auf (Amaro et al., 2017). Menschen mit heller Augen- und Hautfarbe sind häufiger von der Erkrankung betroffen (Weis et al., 2006, Weis et al., 2009). Eine mögliche Erklärung hierbei könnte darin liegen, dass Personen mit heller Augen- und Hautfarbe entweder über weniger Melanin oder über andere Melanin-Typen als Menschen mit dunklerer Augen- und Hautfarbe verfügen. Das Melanin bietet einen Schutz vor UV-Licht. Unabhängig von der Art und Menge des Melanins besteht zudem die Möglichkeit, dass helle Augen- und Hautfarben einen Surrogatmarker für einen prädisponierten Genotyp darstellen. Darüber hinaus besteht für Menschen, welche leicht einen Sonnenbrand bekommen, ein erhöhtes Risiko an einem Aderhautmelanom zu erkranken. Eine helle oder dunkle Haarfarbe konnte nicht als Risikofaktor für die Erkrankung des Aderhautmelanoms ausgemacht werden (Weis et al., 2006). Neben dem Risikofaktor der hellen Augen- und Hautfarbe, unterliegen Personen mit einem Nävusdysplasiesyndrom (klinisch auffällige Muttermale) oder okulärer Melanomatose (Zustand, der durch die Entwicklung multipler Melanome verursacht wird) einem erhöhten Erkrankungsrisiko (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), 2017).

Diagnose

Aderhautmelanome werden entweder zufällig bei einer Routineuntersuchung, durch eine vom Patienten selbst beobachtete Verschlechterung des Sehens oder durch ein im erkrankten Auge für den Patienten wahrnehmbares Flimmern entdeckt. Die Diagnose erfolgt in der Regel durch eine simple Spiegelung des Augenhintergrundes, wobei die Pupille mit Augentropfen erweitert und anschließend optisch untersucht wird. Des Weiteren können Aderhautmelanome mittels Ultraschalluntersuchung und Magnetresonanztomographie (MRT) identifiziert werden. Obwohl eine Metastasierung in andere Organe zum Zeitpunkt der Diagnose nicht häufig ist, werden Patienten mit Hilfe von Röntgenaufnahme, Ultraschall oder Computertomographie auf Fernmetastasen hin untersucht. (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), 2017)

Der medizinische Nachweis eines intraokularen Melanoms ist die wichtigste Form der Diagnose. Bei der Identifikation eines Aderhautmelanoms kann nahezu kein Unterschied zu einem Nävus (gutartige Fehlbildung der Haut oder Schleimhaut) wahrgenommen werden. Im Rahmen der Diagnose werden kleinere Läsionen der Aderhaut auf ein mögliches Wachstum hin untersucht. Im Rahmen einer weiterführenden Diagnose zur Identifizierung eines Aderhautmelanoms können ein orangefarbenes Pigment auf der Oberfläche des Tumors, subretinale Flüssigkeit, eine Tumordicke von mehr als 2 mm oder ein geringes internes

Reflexionsvermögen bei einer Ultraschalluntersuchung mögliche klinische Befunde sein. (Alberta Health Services, 2021)

Zur Diagnose und Überwachung der Krankheitsprogression des Aderhautmelanoms kommen zentrumspezifisch unterschiedliche Verfahren zum Einsatz. In Deutschland gibt es keinen Konsens darüber, welches diagnostische Verfahren zu welchem Zeitpunkt indiziert ist. In der Versorgungsrealität fällt der behandelnde Arzt patientenindividuell Entscheidungen über deren Einsatz. (Steeb et al., 2021) berichten, dass die Hälfte (n = 19) der 37 in die Versorgungsstudie eingeschlossenen Zentren regelmäßig die Krankheitsprogression nach der Erstdiagnose überwachten. Als diagnostische Verfahren kamen Lebersonographie (76,3 %), Ganzkörperuntersuchungen (63,2 %), MRT (52,6 %), Computertomographien (CT) (47,4 %) und Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT) (21,1 %) zum Einsatz (Steeb et al., 2021).

Metastasierung

In etwa 50 % aller Fälle entstehen trotz einer angemessenen, patientenindividuell durchgeführten Behandlung metastatische Absiedlungen, welche meist in Leber und Lunge lokalisiert sind (Carvajal et al., 2017, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2022). Im metastasierten Stadium reichen die lokalen Behandlungsoptionen wie die Radiotherapie oder chirurgische Eingriffe nicht aus, um eine weitere Progression der Erkrankung zu verhindern (Steeb et al., 2021). Sobald es beim Aderhautmelanom zur Absiedelung von Metastasen kommt, ist der Krankheitsverlauf oft progressiv und die mediane Überlebensrate liegt bei etwa 6 bis 12 Monaten (Rantala et al., 2019, Scheffler und Kim, 2018).

Beim Aderhautmelanom erfolgt die ausschließlich hämatogene Metastasierung (Metastasierung über den Blutkreislauf) zu 90 % in der Leber und seltener in anderen viszerale Organen, wie z. B. der Lunge, den Knochen oder der Haut. Dies ist dadurch zu begründen, dass das Aderhautmelanom, im Gegensatz zum kutanen Melanom, keinen Zugang zum Lymphgefäßsystem hat (Pandiani et al., 2017).

Das metastasierte Aderhautmelanom unterscheidet sich vom kutanen Melanom hinsichtlich der beobachteten Mutationen. Mutationen von BRAF, NRAS und NF1 kennzeichnen kutane Melanome, bei Aderhautmelanomen finden sich häufig Mutationen von EIF1AX, GNA11, und GNAQ. BAP1-Mutationen wurden als Risikofaktor für eine frühe Metastasierung identifiziert (Helgadottir und Hoim, 2016, Krantz et al., 2017, Scheffler und Kim, 2018).

Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom

Die Ein-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Metastasen wird mit 15 % angegeben, wobei die mediane Überlebenszeit zwischen 11,6 und 15,6 Monaten liegt (Kuk et al., 2016, Carvajal et al., 2017). Tebentafusp wird bei Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom, welche eine sehr geringe Überlebensprognose haben, angewendet.

Symptomatik

Das Krankheitsbild wird durch die Größe des Haupttumors im Auge und die Absiedelung von Metastasen bestimmt (American Cancer Society, 2018a). In der Regel treten erste Krankheitssymptome dann auf, wenn es bereits zu einer Absiedelung von Metastasen kam und die mediane Überlebensrate auf 6 bis 12 Monate gesunken ist (Rantala et al., 2019, Scheffler und Kim, 2018).

Zu den Symptomen, welche durch den Haupttumor im Auge verursacht werden, zählen schlechteres Sehvermögen, Einschränkungen des Sichtfelds und die Veränderung der Pupille (von der Regenbogenhaut umgebene Öffnung, durch die Licht ins Auge fallen kann). Schmerzen, verursacht durch den Haupttumor, sind selten und treten in der Regel nur auf, wenn der Tumor weit außerhalb des Auges gewachsen ist (American Cancer Society, 2018b). Bei Tumoren mit einem sehr großen Durchmesser kann eine Enukleation des Auges (vollständige chirurgische Entfernung) angezeigt sein.

Krankheitsstadien

Die Einteilung der Krankheitsstadien für das Aderhautmelanom folgt dem Tumor-Knoten-Metastasen- (TNM) Staging-System für Augenkrebs des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (American Cancer Society, 2018a, Jain et al., 2019, Nathan et al., 2015).

Das derzeit aktuelle Staging-System der AJCC stammt aus dem Jahr 2018. Zur Klassifizierung der Krankheitsstadien werden drei wesentliche Kategorien berücksichtigt (American Cancer Society, 2018a):

- Größe und Umfang des Haupttumors (T):
 - Wie groß ist der Augentumor?
 - Ist er in benachbarte Gewebe eingedrungen?
- Ausbreitung auf nahegelegene Lymphknoten (N):
 - Hat sich der Krebs auf die nahegelegenen Lymphknoten um das Ohr oder den Hals ausgebreitet?
 - Hat sich der Krebs auf andere Teile des Auges ausgebreitet?
- Die Ausbreitung (Metastasierung) auf entfernte Stellen (M):
 - Hat sich der Krebs auf entfernte Teile des Körpers, wie z. B. die Leber, ausgebreitet?

Basierend auf dem TNM-Staging-System ergeben sich die in Tabelle 3-1: Krankheitsstadien des Aderhautmelanom, basierend auf dargestellten Krankheitsstadien (American Cancer Society, 2018a).

Tabelle 3-1: Krankheitsstadien des Aderhautmelanom, basierend auf (American Cancer Society, 2018a)

Klassifikation der Krankheitsstadien		Beschreibung
TX		Der Haupttumor kann nicht beurteilt werden; Informationen nicht bekannt.
T0		Kein Hinweis auf einen Haupttumor.
T1		Der Tumor befindet sich nur in der Iris.
	T1a	Der Tumor befindet sich nur in der Iris und bedeckt 1/4 oder weniger der Iris.
	T1b	Der Tumor befindet sich nur in der Iris und bedeckt mehr als 1/4 der Iris.
	T1c	Der Tumor befindet sich nur in der Iris und verursacht einen Anstieg des Augendrucks (Glaukom).
T2		Der Tumor ist in den Ziliarkörper oder die Aderhaut (oder beides) eingewachsen.
	T2a	Der Tumor ist in den Ziliarkörper eingewachsen.
	T2b	Der Tumor ist in den Ziliarkörper und die Aderhaut eingewachsen.
	T2c	Der Tumor ist in den Ziliarkörper, die Aderhaut oder beides eingewachsen und verursacht ein Glaukom.
T3		Der Tumor ist in den Ziliarkörper und/oder die Aderhaut und in die Sklera eingewachsen.
T4		Der Tumor breitet sich außerhalb des Augapfels aus.
	T4a	Der Teil des Tumors, der sich außerhalb des Augapfels befindet, ist 5 Millimeter (mm) oder weniger groß.
	T4b	Der Teil des Tumors, der sich außerhalb des Augapfels befindet, ist mehr als 5 mm groß.
NX		Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0		Der Krebs hat sich nicht auf nahe gelegene Lymphknoten ausgebreitet.
N1		Der Krebs hat sich auf nahe gelegene Lymphknoten ausgebreitet, oder er hat sich als kleine Krebsablagerungen in anderen Teilen des Auges ausgebreitet.
	N1a	Der Krebs hat sich auf nahe gelegene Lymphknoten ausgebreitet.
	N1b	Der Krebs hat sich nicht auf nahe gelegene Lymphknoten ausgebreitet, aber er hat sich als kleine Krebsablagerungen in anderen Teilen des Auges ausgebreitet.
M0		Der Krebs hat sich nicht auf entfernte Teile des Körpers ausgebreitet.
M1		Der Krebs hat sich auf entfernte Teile des Körpers ausgebreitet.
	M1a	Die größte Fläche der Krebsausbreitung ist nicht größer als 3 cm breit.
	M1b	Die größte Fläche der Krebsausbreitung liegt zwischen 3,1 und 8 cm Durchmesser.
	M1c	Die größte Fläche der Krebsausbreitung ist 8,1 cm oder mehr groß.
M: Metastasierung auf entfernte Stellen; N: Lymphknoten; T: Haupttumor		

Die Wirkweise von Tebentafusp erfolgt durch ein bispezifisches Protein aus der Gruppe der ImmTACs (engl. *immune-mobilising monoclonal T-cell receptors against cancer*), welches aus einem T-Zell-Rezeptor-Protein, das mit einem gegen T-Zellen gerichteten Antikörperfragment verbunden ist, besteht. Das T-Zell-spezifische Antikörperfragment stellt eine Verbindung zu Immunzellen her, die die Tumorzelle dann zerstören (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Die Funktion von Tebentafusp ist von HLA-A*02:01-Molekülen auf der Tumorzelle abhängig und definiert sich somit auf ausschließlich Patienten mit HLA-A*02:01-positivem Aderhautmelanom (Europäische Kommission, 2022). Diese HLA-Variante ist bei etwa 50 % der deutschen Bevölkerung vorhanden (Allele Frequency Net Database (AFND), 2022). Es ist anzunehmen, dass die Verteilung des HLA-Subtyp HLA-A*02:01 bei Patienten mit einem Aderhautmelanom vergleichbar mit der Gesamtbevölkerung ist. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass 50 % der erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Aderhautmelanom den HLA-Subtyp HLA-A*02:01 vorweisen. Zur weiteren Charakterisierung der Patientenpopulation siehe Abschnitt 3.2.3.

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.

Therapieüberblick

Die Interventionsmöglichkeiten beim metastasierten Aderhautmelanom sind stark eingeschränkt und es besteht aktiver Bedarf an effektiven Therapieoptionen. Es existiert keine Standardtherapie und es liegen, wie oben bereits beschrieben, international keine einheitlichen Behandlungsleitlinien vor (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019, Steeb et al., 2020). Obwohl sich das Aderhautmelanom sowohl klinisch als auch biologisch vom kutanen Melanom unterscheidet, wurden die Behandlungsoptionen für fortgeschrittene Stadien der Erkrankung weitgehend vom kutanen Melanom übernommen, jedoch mit deutlich geringeren Erfolgsquoten und auf Kosten einer hohen behandlungsbedingten Toxizität (Heppt et al., 2019, Heppt et al., 2017a). Es liegt keine qualitativ hochwertige Evidenz vor, welche die Wirksamkeit der Behandlungsoptionen für das kutane Melanom im Rahmen einer Anwendung beim metastasierten Aderhautmelanom belegt. Im Gegensatz zum kutanen Melanom wurden für das Aderhautmelanom nur wenige Studien veröffentlicht und große randomisierte kontrollierte Studien fehlen weitgehend (Steeb et al., 2020). Die Versorgung von Aderhautmelanom-Patienten erfolgt interdisziplinär unter der Einbeziehung von Augenärzten, medizinischen Onkologen, interventionellen Radiologen und Dermato-Onkologen (Steeb et al., 2020).

Zur näheren Identifizierung der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit Aderhautmelanom, wurde von Steeb et al. ein Fragebogen entwickelt und im Jahr 2018 an 70 für eine professionelle Behandlung qualifizierte Institutionen in Deutschland, Österreich und

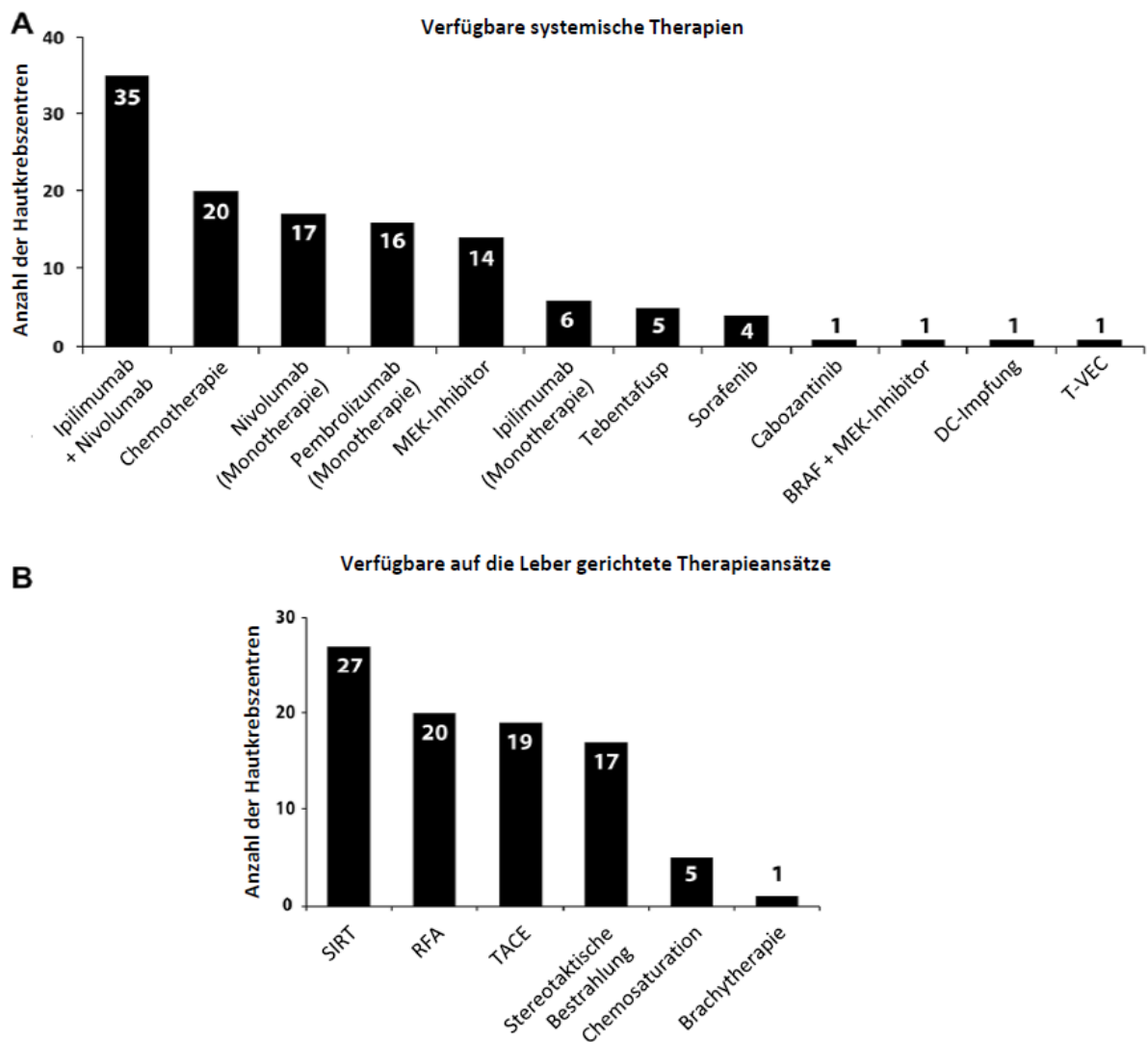
der Schweiz versandt. Das Ziel dieser Untersuchung war, anhand der Antworten, Häufigkeitsverteilungen für alle Therapieoptionen zu erfassen, die von den Zentren angewendet werden. Von den 70 Hautkrebszentren beantworteten 44 den Fragebogen (62,9 %); davon waren 39 (88,6 %) aus Deutschland, drei (6,8 %) aus der Schweiz und zwei (4,5 %) aus Österreich. Im Jahr 2018 wurden insgesamt 249 Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom in den teilnehmenden Zentren behandelt (Steeb et al., 2021). Die Balkendiagramme in Abbildung 3-1 veranschaulichen die in den Hautkrebszentren verfügbaren systemischen Behandlungen (A) und auf die Leber gerichtete Ansätze für das Management von metastasierten Aderhaut- bzw. kutanen Melanomen (B).

Die Zentren sollten im Rahmen der Befragung von Steeb et al. alle Therapieoptionen angeben, welche sie für die Behandlung des Aderhautmelanom verwenden. Bei den im Folgenden genannten Therapieoptionen handelt es sich um Therapien, welche keine explizite Zulassung für die Behandlung des Aderhautmelanom haben und somit als Off-Label-Verfahren angesehen werden können. Hinsichtlich einer systemischen Therapie (siehe Abbildung 3-1A), wurde von 87,5 % der Zentren (35 von 40), an denen eine Behandlung durchgeführt wurde, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet. Eine konventionelle Chemotherapie wurde von 50 % der Zentren (20 von 40) durchgeführt. Eine Nivolumab-Monotherapie führten 42,5 % (17 von 40) und eine Pembrolizumab Monotherapie 40 % (16 von 40) der Einrichtungen durch. Des Weiteren wurden Mitogen-aktivierte extrazelluläre signal-regulierte-Kinase (engl. mitogen-activated extracellular signal-regulated-kinase, MEK)-Inhibitoren (diese hemmen die Funktion der Mitogen-aktivierten Protein (engl. mitogen-activated protein-kinase, MAP)-Kinasen MEK1 (MAP2K1) und MEK2 (MAP2K2)) zu 35 % (14 von 40) und eine Ipilimumab-Monotherapie zu 15 % (6 von 40) angewendet. Zusätzliche erwähnte Behandlungen waren zu 12,5 % (5 von 40) Tebentafusp im Rahmen klinischer Studien, zu 10 % (4 von 40) Sorafenib und jeweils zu 2,5 % (1 von 40) Cabozantinib, BRAF plus MEK-Inhibitor, eine Impfung mit dendritischen Zellen und Talimogen laherparepvec. (Steeb et al., 2021)

Im Falle einer Metastasierung ist die Chance auf das Überleben der betroffenen Personen als niedrig zu bewerten. Die Off-Label-Behandlung mit Chemotherapeutika, wie z. B. Cisplatin, Dacarbazin, Fotemustin, Temozolomid oder Treosulfan, wies hinsichtlich der Überlebenszeit keine nennenswerte Optimierung auf. Durch Kombinationstherapien konnten ebenfalls keine relevanten Erfolge erreicht werden (Carvajal et al., 2017). Im Gegensatz zum kutanen Melanom, bei dessen Behandlung die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab, Pembrolizumab und Nivolumab bereits erfolgreich eingesetzt wurden, konnte bei der Behandlung des Aderhautmelanoms bezüglich dieser Therapeutika keine signifikante Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden; dies korreliert wahrscheinlich mit der weniger intensiven Mutationslast des Aderhautmelanoms und der Hochregulierung immunsuppressiver Faktoren (Yang et al., 2018). Die beim kutanen Melanom im Gegensatz zum Aderhautmelanom wesentlich häufiger vorkommenden Mutationen in BRAF stellen einen relevanten therapeutischen Angriffspunkt für spezifische Kinaseinhibitoren, wie z. B. Dabrafenib dar. Die Seltenheit dieser Mutationen im Aderhautmelanom ist ursächlich für die mangelnde Wirksamkeit dieser Wirkstoffklasse (Swaika et al., 2014, Trinh et al., 2014).

Sofern sich als Konsequenz des Aderhautmelanoms Metastasen in der Leber bilden, stellen lokale Behandlungsansätze eine Option dar (Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2022). Diese zielgerichteten Methoden der lokalen Behandlung (siehe Abbildung 3-1B) dienen als Alternative zur chirurgischen Entfernung der Metastasen. Als lokale Behandlungsansätze kommen sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Therapieansätze in Frage. Der G-BA erläutert im Beratungsgespräch zu Tebentafusp jedoch, dass eine nicht-medikamentöse Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet als ZVT nicht in Betracht kommt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019).

Am häufigsten wurde in 79,4 % der befragten Zentren (27 von 34) die SIRT durchgeführt, gefolgt von der Radiofrequenz-Ablation (RFA), die in 58,8 % (20 von 34) abgebildet wurde. Mit der TACE, wurden Patienten in 55,9 % (19 von 34) und mit der stereotaktischen Bestrahlung in 50 % (17 von 34) der Zentren behandelt. Mit der Chemosaturation wurden in 14,7 % (5 von 34) und mit der Brachytherapie in 2,9 % (1 von 34) der Zentren Behandlungen durchgeführt (Steeb et al., 2021). Sollten die lokalen Behandlungsansätze nicht erfolgreich sein oder die Metastasen sich in anderen Organen präsentieren, wird eine systemische Therapie angewandt, bei der Chemotherapie, Immuntherapie oder eine zielgerichtete Medikamentierung angewendet werden (Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2022).



Balkendiagramme zur Veranschaulichung der **A** verfügbaren systemischen Behandlungen in den Hautkrebszentren und der **B** auf die Leber gerichteten Ansätze für die Behandlung von metastasiertem Uvealmelanom und kutanem Melanom.

DC: Dendritische Zellen; T-VEC: Talimogen laherparepvec; SIRT: selektive Interne Radiotherapie; RFA: Radiofrequenz-Ablation; TACE: transarterielle Chemoembolisation

Abbildung 3-1: Systemische und auf die Leber gerichtete Behandlungen (Steeb et al., 2021)

Lokale Therapie

Für von einem Aderhautmelanom betroffene Patienten besteht nur dann eine realistische Heilungschance, wenn die Tumore rechtzeitig erkannt werden und die Therapie vor einer Metastasierung eingeleitet werden kann (Vasalaki et al., 2017). Obwohl lokale Behandlungsansätze existieren, hat sich die Überlebensrate von Patienten, die vom Aderhautmelanom betroffen sind, in den letzten 25 Jahren nicht verbessert. Diese Entwicklung

ist damit verknüpft, dass metastasierende Erkrankungen bisher nicht einschlägig verhindert oder behandelt werden können (Dogrusoz et al., 2017). Die Behandlung von Augenmelanomen ist komplex und sollte augenschonend in spezialisierten Institutionen durchgeführt werden (Conway et al., 2019, Weis et al., 2016). Im deutschsprachigen Raum stehen für die Behandlung von Aderhautmelanomen zertifizierte Hautkrebszentren zur Verfügung (Steeb et al., 2021).

Da derzeit noch keine etablierten Behandlungsmethoden existieren (Heppt et al., 2019, Heppt et al., 2017a, Heppt et al., 2017b, Steeb et al., 2020) wird das Aderhautmelanom patientenindividuell behandelt, was zu Unterschieden bei den eingesetzten Methoden in verschiedenen Zentren führt. Die zum derzeitigen medizinischen Stand verwendeten Behandlungsmethoden des Aderhautmelanoms erstrecken sich über die Strahlentherapie (Brachytherapie, Protonenstrahlentherapie oder stereotaktische Strahlentherapie) und Lasertherapie bis hin zu operativen Maßnahmen. Die augenschonende Brachytherapie ist die am häufigsten durchgeführte Methode (Dogrusoz et al., 2017).

Strahlentherapie

Bei der Brachytherapie wird auf der Außenseite des Auges eine Plaque in direkter Nähe der Tumorregion aufgenäht. Eine solche untertassenförmige Plaque dient als lokale radioaktive Strahlenquelle und soll das Absterben des Tumors herbeiführen (Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2022). Die Wahl der Bestrahlungsmodalität und der verordneten Strahlungsdosis hat einen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle und kann sich auf die Sehschärfe, eine mögliche Funktionsstörung des Auges (Augenretention) und kosmetische Faktoren auswirken. Da das Auge mit einem Durchmesser von 25 – 30 mm eine sehr kleine und sensible Struktur des menschlichen Körpers darstellt, reagiert dieses sehr sensibel auf die verwendete Behandlungsmethode. Daher ist die Berechnung der richtigen Dosis entscheidend für den weiteren Behandlungsverlauf und die Vermeidung von Nebenwirkungen (Finger, 2000, Finger et al., 2011). In den meisten Fällen sind Plaques mit Ruthenium-106 oder Jod-125 versehen und emittieren Beta-, bzw. Gammastrahlung. Mit Ruthenium-106 bestückte Plaques (Betastrahlung) werden bei Tumoren mit einer Dicke von maximal 5 mm eingesetzt (Dogrusoz et al., 2017); durch die zusätzliche Anwendung einer transpupillären (durch die Pupille) Thermotherapie (TTT), ist es in Einzelfällen möglich, die Tumordicke auf das erforderliche Maß zu reduzieren. Bei dieser Behandlungsoption wird das betroffene Gewebe im Gegensatz zur reinen Laserbehandlung geschont und durch kontrollierte Temperaturerhöhung einem Hitzeschock ausgesetzt, der bestimmte Reparaturmechanismen auslöst (Bartlema et al., 2003). Aufgrund der größeren Reichweite von mit Jod-125 (Gammastrahlung) versehenen Plaques, können dickere Tumore behandelt werden, jedoch besteht bei dieser aus ungeladenen Photonen (Quanten) bestehenden Bestrahlungsvariante ein größeres Risiko für Kollateralschäden an der Papilla nervi optici (Papille), der Macula lutea (Makula) und der Linse (Dogrusoz et al., 2017). Die mit Ruthenium-106 oder Jod-125 versehene Plaque wird an der die Bulbus oculi (äußere Umhüllung des Augapfels) umfassenden Sklera (Lederhaut des Auges; äußere Hülle des Augapfels aus derbem Bindegewebe) – direkt neben dem Tumor – vernäht, welche sich vom Rand der Cornea (Hornhaut) bis zur Dura mater (äußerste Hirnhaut) des Sehnervs erstreckt (Dogrusoz et al., 2017). Die Größe der Plaque wird in der Regel so gewählt, dass der Tumorrand

um 2 mm überlappt wird; nach der Abgabe einer Dosis von mindestens 85 Gray (Gy) an die distale Tumorgrenze, wird die Plaque wieder entfernt (Dogrusoz et al., 2017). Von Damato wurde eine Methode zur genaueren, exzentrischen Positionierung von mit Ruthenium-106 bestückten Plaques entwickelt, bei der eine Plaque mit deren Hinterkante am hinteren Rand des Tumors auszurichten ist; z. B. mittels intraoperativem Ultraschall kann die exakte Positionierung der Plaque in Relation zum Tumor überprüft werden (Russo et al., 2012). Im Falle von Tumoren mit juxtapapillärer Lage (der Tumor grenzt an die Papille) werden, unter der Akzeptanz einer hohen Wahrscheinlichkeit von Optikusneuropathie (akute Durchblutungsstörung des Sehnervenkopfes) und Sehverlust, gekerbte Plaques verwendet, um eine maßgeschneiderte Dosisverteilung der Strahlung zu ermöglichen (Quivey et al., 1996). Über eine erfolgreiche Behandlung mit maßgeschneiderten Plaques wurde beim Irismelanom berichtet (Shields et al., 2013). In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Brachytherapie am besten für kleine Tumore geeignet ist, die sich nicht in die Nähe der Papille und der Fovea centralis (Sehgrube) erstrecken (Damato et al., 2005a, Damato et al., 2005b, Sagoo et al., 2014, Shields et al., 2002, Shields et al., 2000). Jedoch fallen eine Vielzahl von Tumoren nicht in diese Kategorie (Dogrusoz et al., 2017).

Alternativ wird eine Behandlung des Primärtumors mit Protonenstrahlen durchgeführt (Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2022). Die Protonenstrahlentherapie nutzt das Phänomen, dass geladene Teilchen ionisierende Strahlung freisetzen, sobald diese stillstehen (Gipfel der Bragg-Kurve). Dies ermöglicht eine hohe und gleichmäßige Dosierung bei der Bestrahlung des Tumors, wobei das oberflächliche Gewebe geschont wird. Die Behandlung beinhaltet erstens die Insertion von vier oder fünf Tantal-Markern in definierten Abständen von den Tumorrändern, voneinander und vom Limbus; zweitens eine Simulation und Erstellung von Behandlungsplänen, einer Gesichtsmaske und eines Zahnbisses, um sicherzustellen, dass der Kopf des Patienten richtig positioniert ist; und drittens die Bestrahlung mit einer Dosis von ungefähr 56 Gy, welche an vier aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wird. Standardmäßig ist ein Abstand von etwa 2 mm vorgeschrieben, sofern der Tumor sich nicht nahe der Papille erstreckt. Sollte dies der Fall sein wird ein schmalere Sicherheitsabstand gewählt, um eine optische Neuropathie zu vermeiden. Im Falle von Tumoren im Bereich des Ziliarkörpers und bei diffusen Melanomen sind weitere Sicherheitsabstände vorgeschrieben, um das Risiko eines lokalen Tumorrezidivs zu verringern. Konventionell wird die Protonenbestrahlung mit aus dem Strahlenfeld zurückgezogenen Augenlidern durchgeführt. Bei höher gelegenen Tumoren kann es jedoch zu einer Schädigung des Oberlids mit einer einhergehenden Verhornung der Lidbindehaut und einer schmerzhaften Keratitis (Hornhautentzündung) kommen (Dogrusoz et al., 2017). Mit dem Hintergrund der Vermeidung dieser Komplikation wurde von Damato und dessen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ein Protokoll für die transpalpebrale (durch das Augenlid hindurch) Protonenstrahlentherapie erstellt (Konstantinidis et al., 2015). Zudem wurden Methoden für die Protonenstrahlentherapie des Irismelanoms entwickelt, um das Risiko einer Iridektomie (Öffnung der Iris mit einem kleinen Schnitt) zu mindern (Damato et al., 2005c, Konstantinidis et al., 2013). Wie auch bei der Brachytherapie, sind die besten Ergebnisse bei der Behandlung von kleinen Tumoren verzeichnet, welche nicht nahe an der Papille und der Fovea verortet sind (Damato et al., 2005d, Desjardins et al., 2012, Egger et al., 2003, Kamran et al., 2014, Mishra und Daftari, 2016).

Bei der stereotaktischen Strahlentherapie wird der Tumor aus mehreren Richtungen bestrahlt, entweder gleichzeitig mit dem Leksell Gamma Knife (Strahlentherapiegerät zur stereotaktischen Behandlung) oder nacheinander mit dem Linearbeschleuniger (Teilchenbeschleuniger, der geladene Teilchen in gerader Linie beschleunigt) oder dem Cyberknife (Bestrahlungsgerät zur Präzisionsbestrahlung). Auf diese Weise wird der Tumor mit hohen Strahlendosen bestrahlt, während das umliegende Gewebe geschont wird. Mehrere Autoren haben über die Ergebnisse berichtet (Dunavoelgyi et al., 2011, Joye et al., 2014, Krema et al., 2013).

Lasertherapie

Die Laserphotokoagulation mit kurzen, hochenergetischen Lichtstrahlen ist mit einer hohen Rückfallquote verbunden; diese Behandlung wurde durch die TTT ersetzt, bei der ein 3-mm-Infrarotlaserstrahl auf den Tumor gerichtet wird, um ihn etwa eine Minute lang um einige Grad zu erwärmen (Mashayekhi et al., 2015, Oosterhuis et al., 1998). Da die Tumorzellen in der Sklera nicht immer abgetötet werden (Journee-de Korver et al., 1997), sollte diese Behandlung vorzugsweise von einer radioaktiven Plaque begleitet werden. Die kombinierte Behandlung großer Tumore mit Protonenstrahltherapie und TTT führte zu einer geringeren Anzahl von Entfernungen des Auges (Enukleationen) (Desjardins et al., 2006). Eine neuere retrospektive Studie berichtete jedoch nicht über Unterschiede im Ergebnis zwischen der Plaque-Behandlung mit und ohne TTT (Marinkovic et al., 2016). Einige Tumore sprechen auf eine photodynamische Therapie (Tumorbehandlung mit Licht und einer lichtaktivierbaren Substanz (Photosensibilisator), in Verbindung mit im Gewebe vorhandenem Sauerstoff) mit Wirkstoffen wie Verteporfin an (Campbell und Pejnovic, 2012).

Exzision (Chirurgische Entfernung von Gewebe) und Enukleation

Prinzipiell ist überdies die operative Entfernung von kleineren Tumoren möglich, wobei die Sehfunktion erhalten werden kann. Im Falle des Vorhandenseins von größeren Tumoren, ist unter Umständen die Enukleation des Auges indiziert (Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2022). Im Rahmen der lokalen Tumoresektion wird zwischen der Exo- und der Endoresektion differenziert (Hamza und Elhusseiny, 2018).

Bei der Exoresektion eines Tumors im Ziliarkörper oder in der Aderhaut wird der Tumor en bloc mit einem lamellären Sklerallappen entfernt (ein Teil der Lederhaut und Aderhaut sind lamellär, also in Schichten aufgebaut; es werden alle Schichten entfernt), um die Skleraöffnung zu verschließen (Hamza und Elhusseiny, 2018). Die Exzision großer Tumore wird in der Regel mit einer systemischen hypotensiven (blutdrucksenkenden) Anästhesie durchgeführt, um das Risiko von Blutungen zu reduzieren (Damato et al., 1993, Damato et al., 1996, Shields et al., 1991). Die Iridektomie wird durch einen limbalen Schnitt durchgeführt (dies bezeichnet den Ort des Schnittes; die Sklera geht am vorderen Auge in die Hornhaut über, die Aderhaut in die Iris; der Winkel zwischen Aderhaut, Iris und Hornhaut wird als Limbus bezeichnet und dort, also am Rand der durchsichtigen Hornhaut, wird geschnitten), wenn möglich mit Iridoplastik (Wiederaufbau der Iris, so dass diese sich kontrahieren kann und die Lichtmenge ins Auge steuert) zur Verringerung der Photophobie (Lichtempfindlichkeit); konventionell wird die

Iridozykektomie (chirurgische Entfernung eines Teiles der Iris und des Ziliarkörpers) in anteroposteriorer Richtung (von vorne nach hinten) unter Mydriasis (Weitstellung der Pupille über 5 mm Durchmesser) durchgeführt (Dogrusoz et al., 2017). Die Iris kann jedoch mit größerer Wahrscheinlichkeit erhalten werden, wenn der Tumor in posteroanteriorer Richtung (von hinten nach vorne) entfernt wird und die Pupille vor Beginn der Resektion verengt wird. In der Regel wird eine begleitende Strahlentherapie durchgeführt, um ein lokales Wiederauftreten des Tumors zu verhindern und gleichzeitig die Notwendigkeit breiter Sicherheitsabstände zu verringern (Rospond-Kubiak und Damato, 2014).

Bei der Endoresektion wird der Tumor mit einem Glaskörperschneider (zylindrische Klingen mit Ansaugbohrungen und Ansaugweg zum Schneiden des Glaskörpers im Auge) entfernt (Dogrusoz et al., 2017, Hamza und Elhusseiny, 2018). Im Rahmen einiger Veröffentlichungen wird unter der Annahme eines Seeding (Streuung) vorgezogen, diese Operation nur nach einer neoadjuvanten (Behandlungsmethode im Vorfeld einer operativen Entfernung) Protonenstrahl- oder stereotaktischen Strahlentherapie durchzuführen (Bechrakis und Foerster, 2006, Biewald et al., 2017). Das verwendete Silikonöl wird nach 12 Wochen entfernt, die Linse entfernt und eine Intraokularlinse implantiert; eine Enukleation ist bei etwa 20 – 40 % der Patienten erforderlich, wobei die ausschlaggebenden Faktoren für diese Operation unter anderem die Größe des Tumors, eine ausgedehnte Beteiligung des Ziliarkörpers oder der Iris und die Nähe zum Sehnervenkopf sind (Damato und Lecuona, 2004). Diese Operation wird standardmäßig durchgeführt, wobei ein orbitales Implantat (Bulbusersatz nach der Enukleation) eingesetzt wird; die Ergebnisse in Zusammenhang mit der Verwendung von nicht-porösen und porösen Implantaten sind vergleichbar (Ho et al., 2017, Jongman et al., 2016). Eine Exenteration (Ausweidung) ist kontraindiziert und nur in Ausnahmefällen erforderlich, wenn eine ausgedehnte orbitale Invasion (Ausdehnung in die Augenhöhle) vorliegt (Dogrusoz et al., 2017).

Medikamentöse Therapieoptionen aus anderen Indikationen

In Tabelle 3-2: werden die im Rahmen des Beratungsgespräch vom G-BA genannten potenziellen ZVTs aufgelistet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). Keines dieser Arzneimittel ist für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Die Therapieoptionen werden bei der Behandlung des kutanen Melanoms eingesetzt. Eine Anwendung beim Aderhautmelanom ist als Off-Label-Einsatz anzusehen. Außerdem liegt für keines der genannten Arzneimittel eine Nutzenbewertung für eine Anwendung beim Aderhautmelanom vor. Darüber hinaus wurde in keinem Dossier zur Nutzenbewertung der angegebenen Arzneimittel in anderen Indikationen, wie beispielsweise dem kutanen Melanom, das Aderhautmelanom als Subgruppe berichtet.

Tabelle 3-2: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020b, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung
Tebentafusp	Metastasiertes HLA-A*02:01 positives Aderhautmelanom
Vom G-BA vorgeschlagene Therapieoptionen für die ZVT	Anwendungsgebiet aus Fachinformationen (Für keine der vorliegenden Therapien wurde eine Nutzenbewertung für die Anwendung beim Aderhautmelanom durchgeführt)
Binimetinib L01XE41 Mektovi®	Mektovi in Kombination mit Encorafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Cobimetinib L01XE38 Cotellic®	Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Tafinlar in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.
Dacarbazin L01AX04 z. B. Detimedac®	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms (Monotherapie).
Encorafenib L01XE46 Braftovi®	Braftovi in Kombination mit Binimetinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	Yervoy ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen indiziert. Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.
Lomustin L01AD02 z. B. Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: Bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome).

Vom G-BA vorgeschlagene Therapieoptionen für die ZVT	Anwendungsgebiet aus Fachinformationen (Für keine der vorliegenden Therapien wurde eine Nutzenbewertung für die Anwendung beim Aderhautmelanom durchgeführt)
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.
Trametinib L01XE25 Mekinist®	Mekinist ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Mekinist in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.
Vemurafenib L01XE15 Zelboraf®	Zelboraf ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.
BRAF: Proto-Onkogen B-Raf; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

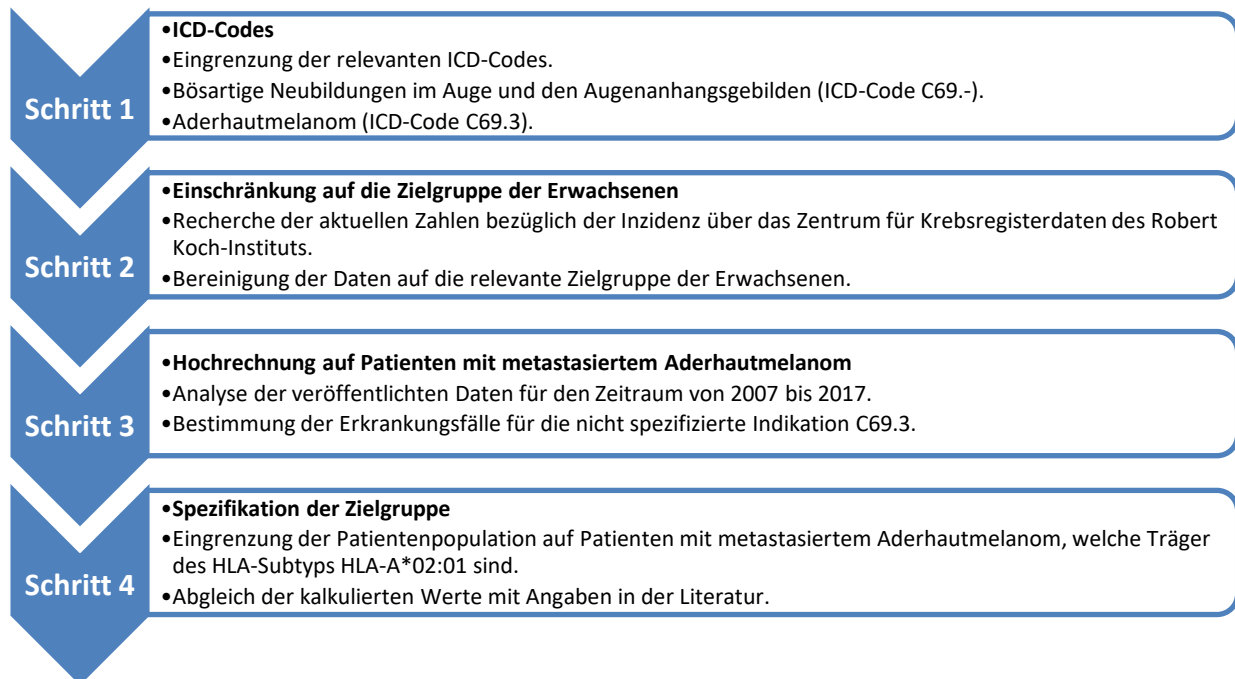
Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder 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 Aderhautmelanom ist eine Erkrankung, deren epidemiologische Datengrundlage für den deutschen Versorgungskontext im Grundsatz als limitiert bezeichnet werden kann. Das Aderhautmelanom wird in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) unter dem ICD-Code C69.- (Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde) mit

dem spezifischen ICD-Code C69.3 (Chorioidea) subsummiert (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Informatik (DIMDI), 2021).

In ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen

Abbildung 3-2 ist eine Übersicht über die Identifikation der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Patientenpopulation dargestellt. Die Patientenpopulation wurde in vier Schritten analysiert. Im ersten Schritt wurden zunächst die relevanten ICD-Codes identifiziert. Eine differenzierte Darstellung zur Inzidenz der Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3) ist im deutschen Kontext nicht verfügbar, daher wurde für die Bestimmung der Zielgruppe die übergeordnete Indikation „Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde“ (ICD-Code C69.-) herangezogen. Diese Methodik wird auch von anderen Autoren, wie z. B. (Steeb et al., 2020) zur Bestimmung der Inzidenz des Aderhautmelanoms verwendet. Hierfür wurden die Krebsregisterdaten (Zentrum für Krebsregisterdaten, ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) herangezogen. Die vom RKI über das ZfKD bereitgestellten Informationen zur Inzidenz beziehen sich auf alle im Auge und den Augenanhangsgebilden aufgetretenen bösartigen Neubildungen (ICD-Code C69.-). Im zweiten Schritt wurden die aktuellen Zahlen des ZfKD recherchiert und bereinigt. Vor dem Hintergrund, dass Tebentafusp ausschließlich für die Zielgruppe der erwachsenen Patienten zugelassen ist (Europäische Kommission, 2022), wurden die nicht relevanten Altersgruppen der Säuglinge, Kinder und Jugendlichen bis 18 Jahren ausgeschlossen und die Altersgruppen der Erwachsenen ab 18 Jahren eingeschlossen. Im dritten Schritt wurden die Daten des ZfKD im Zeitraum zwischen 2007 bis 2017 vergleichend betrachtet und mit einem Fokus auf das Jahr 2017 analysiert. Daraufhin wurden die Erkrankungsfälle für die Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3) auf Basis der vorhandenen Daten bestimmt und mit den Angaben in der Literatur verglichen und belegt. Im vierten Schritt wurde die Zielgruppe der Erwachsenen auf die Träger des HLA-Subtyps HLA-A*02:01 eingegrenzt und die kalkulierten Werte wurden abschließend mit den Angaben in der Literatur abgeglichen.



ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme;
HLA: Humanes Leukozyten-Antigen

Abbildung 3-2: Bestimmung der Patientenpopulation, eigene Darstellung

Wie in Tabelle 3-3 dargestellt, wurde im Jahr 2017 in Deutschland eine Inzidenz zwischen 595 und 597 Fällen mit der übergeordneten Indikation Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-) hinsichtlich der für die Anwendung von Tebentafusp relevanten Altersgruppe der Erwachsenen verzeichnet. Eine genauere Definition der Fallzahl für die Altersgruppe ab 18 Lebensjahren war nicht möglich, da in der Datenbank des ZfKD keine jahresgenaue Auslesung vorgesehen ist. Tendenziell sind Männer stärker von den verschiedenen möglichen Arten des Augenkrebses betroffen als Frauen. Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter zwischen 5 und 29 Jahren haben nur ein sehr geringes Erkrankungsrisiko. Mit Ausnahme der für die Behandlung mit Tebentafusp nicht relevanten Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder steigt das Erkrankungsrisiko ab einem Alter von etwa 30 Jahren kontinuierlich an, bevor es in der Altersgruppe bis 79 Jahren seinen Höhepunkt erreicht. Im Vergleich der letzten 10 Jahre sind die Erkrankungszahlen sowohl bei Männern als auch bei Frauen tendenziell rückläufig, wobei es im Jahr 2010 zu einer leichten und im Jahr 2011 zu einer zwischenzeitlichen deutlichen Steigerung an Fällen kam. Im Jahr 2012 wurde ein deutlicher Rückgang und im Jahr 2013 eine leichte Steigerung an Fällen verzeichnet. Der generelle rückläufige Trend setzte sich in den darauffolgenden Jahren fort. Im Jahr 2017 wurde ein leichter Zuwachs an Fällen registriert, wobei die Zahlen bei Männern deutlich zunahmen, wohingegen die Fälle bei Frauen rückläufig waren. Neben der eingeschränkten Verfügbarkeit von Daten hinsichtlich der Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3) sind zudem keine Angaben zur Prävalenz für die Indikation Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-) und der Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code

C69.3), sowohl im nationalen als auch im europäischen Kontext, verfügbar. (Robert Koch-Institut (RKI), 2022)

Tabelle 3-3: Zentrum für Krebsregisterdaten – Anzahl der Patienten mit der Indikation Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-) (Robert Koch-Institut (RKI), 2022)

Geschlecht	Jahre										
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Weiblich (0 – 85+ Jahre)	631	530	512	500	773	446	486	397	340	309	269
Männlich (0 – 85+ Jahre)	626	558	496	625	707	458	487	455	499	330	400
Summe	1257	1088	1008	1125	1480	904	973	852	839	639	669
Weiblich (15 – 85+ Jahre)	604	519	490	478	760	425	464	377	306	282	241
Männlich (15 – 85+ Jahre)	594	533	472	607	684	435	468	433	471	300	356
Summe	1.198	1.052	962	1.085	1.444	860	932	810	777	582	597
Weiblich (20 – 85+ Jahre)	603	518	489	476	757	425	464	377	306	282	240
Männlich (20 – 85+ Jahre)	592	532	470	606	681	434	467	431	469	297	355
Summe	1.195	1.050	959	1.082	1.438	859	931	808	775	579	595
ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; RKI: Robert Koch-Institut											

Die Vorgehensweise bei der Berechnung der Patientenpopulation wurde, wie in vor kurzem veröffentlichten Publikationen (Bedikian, 2006, Steeb et al., 2020) ebenso wie im Folgenden dargestellt, angewendet. Das Aderhautmelanom zählt bei erwachsenen Personen zu den häufigsten malignen Tumoren mit Ursprung im Auge (Chattopadhyay et al., 2016).

Der Ausgangspunkt für die Berechnungen der Inzidenz sind die in Tabelle 3-3 angegebenen Werte. Für das Jahr 2017 wurden in Deutschland – in der für die Behandlung mit Tebentafusp relevanten Zielgruppe der Erwachsenen – 595 bis 597 Fälle mit der übergeordneten Indikation Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-) erfasst (Robert Koch-Institut (RKI), 2022). Im internationalen Vergleich wird davon ausgegangen, dass etwa 85 % der Erkrankungsfälle auf die Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3) entfallen (Carvajal et al., 2017). Auf dieser Grundlage werden die folgenden Berechnungen, hinsichtlich der Bestimmung der Patientenpopulation für den deutschen Versorgungskontext durchgeführt und somit gerundet 506 – 507 Fälle (85 % von 595 bis 597 Fällen) einbezogen, wie in Tabelle 3-4 dargestellt. Bedingt durch die Tatsache, dass das Aderhautmelanom bei etwa 50 % der Patienten metastasiert (Bedikian, 2006, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2022), kann als erster Faktor zur Eingrenzung davon ausgegangen werden, dass circa 253 der 506 – 507 im Jahr 2017 von der Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3) betroffenen Patienten an einer metastasierenden Form des Aderhautmelanoms erkrankten. Als zweiter Faktor zur Eingrenzung ist zu berücksichtigen, dass für die Anwendung von Tebentafusp als Zielpopulation nur Patienten mit HLA-Subtyp HLA-A*02:01 in Frage kommen (Europäische Kommission, 2022). Dies trifft auf etwa 50 % der deutschen Bevölkerung zu (Allele Frequency Net Database (AFND), 2022). Es ist anzunehmen, dass die Verteilung des HLA-Subtyps HLA-A*02:01 bei Patienten mit einem Aderhautmelanom vergleichbar mit der Gesamtbevölkerung ist. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass 50 % der erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Aderhautmelanom den HLA-Subtyp HLA-A*02:01 vorweisen. Somit wurden im Jahr 2017 aufgerundet insgesamt 127 der 253 Patienten als für die Anwendung von Tebentafusp geeignete Zielpopulation ermittelt.

Tabelle 3-4: Bestimmung der Zielgruppe, eigene Darstellung

ICD-Code	Gesamte Anzahl der Patienten	Beschreibung
ICD-Code C69.-	595 bis 597 Fälle	Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde
ICD-Code C69.3	Gerundet 506 bis 507 Fälle (85 % von ICD-Code C69.-)	Aderhautmelanom
	Circa 253 von 506 – 507 Fällen (50 % der Patienten, bei denen das Aderhautmelanom metastasierte)	Metastasiertes Aderhautmelanom
	Aufgerundet 127 von 253 Fällen (50 % der Patienten, die HLA-Subtyp HLA-A*02:01 aufweisen)	Patienten mit HLA-Subtyp HLA-A*02:01
HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification		

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.

Eine Ermittlung der Prävalenz war nicht möglich, da zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers für die Indikation Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-) und der Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3), keine Angaben vorhanden waren (Robert Koch-Institut (RKI), 2022). Eine exakte Darstellung der Inzidenz ist aufgrund der eingeschränkten Datenbasis ebenfalls nicht möglich, dennoch konnte in Tabelle 3-5 eine möglichst genaue Berechnung der zu erwartenden Fallzahlen ermittelt werden. Eine Berechnung auf Basis des in Tabelle 3-3 dargestellten Zeitraumes von 2007 bis 2017 würde wahrscheinlich ein zu hohes Ergebnis generieren, da die Inzidenz in diesen Jahren insgesamt stark rückläufig war (Robert Koch-Institut (RKI), 2022). Daher wird, wie in Spalte 2 dargestellt, als Berechnungsgrundlage für die Ermittlung der Krankheitsfälle der Indikation Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-) für das Jahr 2018 die durchschnittliche Inzidenz der Jahre 2015 (775 Fälle), 2016 (579 Fälle) und 2017 (595 Fälle) angenommen und aufgrund der über den Betrachtungszeitraum insgesamt sinkenden Tendenz für die folgenden Jahre eine jährliche Minderung der Fallzahlen um circa 5 % prognostiziert.

Im internationalen Vergleich wird davon ausgegangen, dass etwa 85 % der Erkrankungsfälle auf die Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3) entfallen (Carvajal et al., 2017). Diese Grundlage wurde in Spalte 3 für die Berechnungen adaptiert. Als erster, in Spalte 4 dargestellter, Faktor zur Eingrenzung wurde berücksichtigt, dass das Aderhautmelanom bei etwa 50 % der Patienten metastasiert (Bedikian, 2006, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2022). Als zweiter Faktor zur Eingrenzung wurde, wie in Spalte 5 dargestellt, berücksichtigt, dass für die Anwendung von Tebentafusp als Zielpopulation nur Patienten mit HLA-Subtyp HLA-A*02:01 in Frage kommen (Europäische Kommission, 2022). Dies trifft auf etwa 50 % der deutschen Bevölkerung zu (Allele Frequency Net Database (AFND), 2022). Es ist anzunehmen, dass die Verteilung des HLA-Subtyps HLA-A*02:01 bei Patienten mit einem Aderhautmelanom vergleichbar mit der Gesamtbevölkerung ist. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass 50 % der erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Aderhautmelanom den HLA-Subtyp HLA-A*02:01 aufweisen. Hinsichtlich der Bevölkerungsdichte in Deutschland wird von einem gleichbleibenden Niveau ausgegangen. Alle bei den Berechnungen ermittelten Werte sind abgerundet.

Auf Basis der dargestellten Schätzung ist davon auszugehen, dass die Inzidenz der Indikation metastasiertes Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3) des HLA-Subtyps HLA-A*02:01 im Zeitraum zwischen 2018 und 2022 zwischen 112 und 137 Fällen liegen wird. Diese Werte decken sich in etwa mit der durchschnittlichen Inzidenz von etwa 5 Fällen pro 1.000.000 Einwohner im europäischen Vergleich (Mallone et al., 2012).

Tabelle 3-5: Schätzung der Inzidenz der Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3) auf Basis der Fallzahlen der Indikation Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-), eigene Darstellung

Jahr	Anzahl der Patienten mit der Indikation ICD-Code C69.-	Anzahl der Patienten mit der Indikation ICD-Code C69.3 (85 % der Indikation ICD-Code C69.-)	Anzahl der Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom	Anzahl der Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom und HLA-Subtyp HLA-A*02:01
2018	649	551	275	137
2019	617	524	262	131
2020	587	498	249	124
2021	558	474	237	118
2022	531	451	225	112
2023	505	429	214	107
2024	480	408	204	102
2025	456	387	193	96
2026	434	368	184	92
2027	413	351	175	87
HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification				

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, eigene Darstellung

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)
Tebentafusp (Kimmtrak®)	127	112
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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.

Die exakten Patientenzahlen, für die eine Anwendung mit Tebentafusp in Frage kommt, waren aus der Datenbank des ZfKD nicht zu entnehmen, da die vom RKI über das ZfKD bereitgestellten Daten nur für die übergeordnete Indikation Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-), nicht jedoch für die Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3) aufgeschlüsselt wurden (Robert Koch-Institut (RKI), 2022). Eine nahezu exakte Bestimmung der Patientenpopulation konnte dennoch durch die Anwendung der in ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen

Abbildung 3-2 dargestellten Schritte durchgeführt werden. Für die Angaben in Tabelle 3-6 wurden die in Kapitel 3.2.3 ermittelte Anzahl an Patienten zugrunde gelegt.

Gemäß dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) betrug die Anzahl der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten im Februar 2022 73.285.905

(Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2022). Die zum Stichtag 31. Dezember 2020 errechnete Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung laut Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des statistischen Bundesamts beträgt 83.155.031 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021). Das Verhältnis der Anzahl von Patienten, die in der GKV versichert sind, zur Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung für das Jahr 2018 beträgt demnach: $73.285.905/83.155.031 = 88,1 \%$. Ausgehend von 127 gesetzlich und privat versicherten Patienten (100 %), die für die Anwendung von Tebentafusp im Jahr 2017 in Deutschland in Frage gekommen sind, entfallen demnach (aufgerundet) 112 Patienten (88,1 %) in den Bereich der GKV.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tebentafusp (Kimmtrak®)	HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	Endpunkt Gesamtüberleben: Erheblicher Zusatznutzen Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Geringer Zusatznutzen Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit: Geringer Zusatznutzen Insgesamt: Beträchtlicher Zusatznutzen	112
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

In Kapitel 3.2.3 wurde eine Anzahl von 127 Patienten mit der Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3) in Deutschland für das Jahr 2017 ermittelt (Robert Koch-Institut (RKI), 2022). Auf Basis der in Kapitel 3.2.4 durchgeführten Berechnungen hinsichtlich der in der GKV versicherten Patienten (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2022, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021) ist somit anzunehmen, dass für die jährlich 112 Patienten, welche für die Anwendung von Tebentafusp in Frage kommen (wie in Tabelle 3-7 dargestellt) ein insgesamt beträchtlicher Zusatznutzen besteht.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigte Tebentafusp (Kimmtrak®) eine bisher unerreichte Erhöhung des Gesamtüberlebens bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom. Hierbei konnte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten das relative Sterberisiko um 49 % reduziert werden (HR 0,51; 95 %-KI: 0,37; 0,71). Nach 12 Monaten betrug die Überlebensrate für Tebentafusp 73,2 % (95 %-KI: 66,4; 78,8) gegenüber 58,5 % im Vergleichsarm (95 %-KI: 48,3; 67,3) ($p = 0,041$) (Nathan et al., 2021). Nach 30 Monaten waren noch 33,6 % der Patienten unter einer Tebentafusp Behandlung am Leben (95 %-KI: 20,2; 47,6) und damit 3-mal so viele wie im Vergleichsarm (10,2 %; 95 %-KI: 1,1; 31,1) ($p < 0,001$). Der Überlebensvorteil war ebenfalls bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren in allen vordefinierten Subgruppen konsistent.

Die in der RCT bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem Aderhautmelanom beobachteten Ergebnisse liefern einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Tebentafusp auf Ebene des Endpunkts „Mortalität“.

Auf Ebene des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigte sich für die Items „Müdigkeit am Ende der Behandlung“ (10,9 vs. 20,1; $p = 0,0445$) und „Schlaflosigkeit“ an Tag 1 des Behandlungszyklus 5 (-9,3 vs. 2,8; $p = 0,0176$) ein signifikanter Vorteil zu Gunsten von Tebentafusp und somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen (Details siehe Modul 4 des vorliegenden Dossiers).

Das Sicherheitsprofil von Tebentafusp steht im Einklang mit seinem Wirkmechanismus. Die meisten in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen beziehen sich entweder auf 1) die Reaktion von T-Zellen durch den T-Zell-Rezeptor auf gp100-positive Zellen (Melanozyten) in der Haut oder 2) die Aktivierung von T-Zellen, die zur Produktion von Zytokinen führt und sind im Allgemeinen auf die ersten Dosen des Medikaments beschränkt. Die häufigsten während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (treatment emergent adverse event, TEAEs) waren Fieber, Pruritus, Hautausschlag, Schüttelfrost, Übelkeit, Müdigkeit, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag, wobei die häufigsten Ereignisse mit Grad ≥ 3 Hautausschlag und makulo-papulöser Hautausschlag (mit systemischer Intervention - Steroide und Tocilizumab) sowie erhöhte Lipase waren. Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Tebentafusp in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens vorhersehbar, wobei die Mehrzahl der behandlungsbedingten schweren unerwünschten Ereignisse (SUEs) in den ersten Wochen der Behandlung auftrat.

Behandlungsbedingte SUEs traten in der Tebentafusp-Gruppe aufgrund seines Wirkmechanismus mit einer größeren Häufigkeit auf als in der Gruppe der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (22,0 % gegenüber 7,2 %), und umfassten am häufigsten Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), Hautausschlag, Fieber, Hypotonie und makulo-papulösen Hautausschlag. Trotz einer höheren Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UEs), einschließlich behandlungsbedingter UEs und SUEs des Grades 3 bis 4, war das Sicherheitsprofil von Tebentafusp bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch gut beherrschbar, was zu einer geringeren Inzidenz von Studienabbrüchen aufgrund behandlungsbedingter UEs bei Anwendung von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes führte (2,0 % vs. 4,5 %). Begleitmedikamente aus den Klassen Analgetika, Antihistaminika, Blutersatzmittel, entzündungshemmende Arzneimittel und Kortikosteroide wurden von einem deutlich höheren Prozentsatz der Patienten in der Tebentafusp-Gruppe eingenommen, da sie als vorbeugende oder therapeutische Maßnahmen zur Behandlung von Hautausschlag und CRS eingesetzt wurden, die mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp in Verbindung stehen. In keiner der beiden Behandlungsgruppen kam es zu Todesfällen aufgrund von behandlungsbedingten Nebenwirkungen; fast alle Todesfälle waren auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen. Im Allgemeinen nahmen die Häufigkeit und der Schweregrad der Ereignisse nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments ab, und die Ereignisse waren bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch beherrschbar. Dies steht in Einklang mit den Beobachtungen aus der langjährigen Anwendung von Erlotinib (Kainis et al., 2018). Auf Ebene des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ ergibt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Tebentafusp.

Insgesamt ergibt sich für die Anwendung von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (Dacarbarzin, Ipilimumab oder Pembrolizumab), insbesondere durch den dramatischen Überlebensvorteil, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

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.

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden Leitlinien, offizielle Krebsregister, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie, Diagnostik und Verlauf eines metastasierenden Aderhautmelanoms herangezogen. Weiterführende Literatur entstammte der Recherche in der Datenbank PubMed und aus den Angaben der jeweiligen Hersteller.

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 3.2.5 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. ALBERTA HEALTH SERVICES. 2021. *Uveal Melanoma* [Online]. Available: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu015-uveal-melanoma.pdf> [Accessed 17.04.2022].
2. ALLELE FREQUENCY NET DATABASE (AFND). 2022. *HLA data sets* [Online]. Available: <http://www.allelefrequencies.net/hla.asp> [Accessed 17.04.2022].
3. AMARO, A., GANGEMI, R., PIAGGIO, F., ANGELINI, G., BARISIONE, G., FERRINI, S. & PFEFFER, U. 2017. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*, 36, 109-140.
4. AMERICAN CANCER SOCIETY. 2018a. *Eye Cancer Stages* [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/eye-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html> [Accessed 17.04.2022].
5. AMERICAN CANCER SOCIETY. 2018b. *Signs and Symptoms of Eye Cancer* [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/eye-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html> [Accessed 17.04.2022].
6. BARTLEMA, Y. M., OOSTERHUIS, J. A., JOURNEE-DE KORVER, J. G., TJHONHESLINGA, R. E. & KEUNEN, J. E. 2003. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 years' experience. *Br J Ophthalmol*, 87, 1370-3.
7. BECHRAKIS, N. E. & FOERSTER, M. H. 2006. Neoadjuvant proton beam radiotherapy combined with subsequent endoresection of choroidal melanomas. *Int Ophthalmol Clin*, 46, 95-107.

8. BEDIKIAN, A. Y. 2006. Metastatic uveal melanoma therapy: current options. *Int Ophthalmol Clin*, 46, 151-66.
9. BIEWALD, E., LAUTNER, H., GOK, M., HORSTMANN, G. A., SAUERWEIN, W., FLUHS, D. & BORNFELD, N. 2017. Endoresection of large uveal melanomas: clinical results in a consecutive series of 200 cases. *Br J Ophthalmol*, 101, 204-208.
10. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. 2022a. *FACHINFORMATION / ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Ipilimumab - Yervoy® Bearbeitungsstand: 02.2022* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
11. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. 2022b. *FACHINFORMATION / ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Nivolumab - Opdivo® Bearbeitungsstand: 02.2022* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
12. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2022. *Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Februar 2022. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 28. Februar 2022* [Online]. Available: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2022_bf.pdf [Accessed 17.04.2022].
13. CAMPBELL, W. G. & PEJNOVIC, T. M. 2012. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy. *Retina*, 32, 1356-62.
14. CARVAJAL, R. D., SCHWARTZ, G. K., TEZEL, T., MARR, B., FRANCIS, J. H. & NATHAN, P. D. 2017. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*, 101, 38-44.
15. CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN. 2022. *Charité Comprehensive Cancer Center. Uveale Melanome.* [Online]. Available: https://cccc.charite.de/forschung/translazionale_forschung/ag_uveale_melanome/ [Accessed 17.04.2022].
16. CHATTOPADHYAY, C., KIM, D. W., GOMBOS, D. S., OBA, J., QIN, Y., WILLIAMS, M. D., ESMAELI, B., GRIMM, E. A., WARGO, J. A., WOODMAN, S. E. & PATEL, S. P. 2016. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer*, 122, 2299-312.
17. CONWAY, M., GIBLIN, M., CHEREPANOFF, S. & PARTY, C. C. A. M. G. W. 2019. *Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma. Ocular melanoma.* [Online]. Available: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Ocular_melanoma [Accessed 17.04.2022].
18. DAMATO, B., KACPEREK, A., CHOPRA, M., CAMPBELL, I. R. & ERRINGTON, R. D. 2005d. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62, 1405-11.
19. DAMATO, B., KACPEREK, A., CHOPRA, M., SHEEN, M. A., CAMPBELL, I. R. & ERRINGTON, R. D. 2005c. Proton beam radiotherapy of iris melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63, 109-15.

20. DAMATO, B. & LECUONA, K. 2004. Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment: an audit of 1632 patients. *Ophthalmology*, 111, 977-83.
21. DAMATO, B., PATEL, I., CAMPBELL, I. R., MAYLES, H. M. & ERRINGTON, R. D. 2005a. Visual acuity after Ruthenium(106) brachytherapy of choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63, 392-400.
22. DAMATO, B., PATEL, I., CAMPBELL, I. R., MAYLES, H. M. & ERRINGTON, R. D. 2005b. Local tumor control after 106Ru brachytherapy of choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63, 385-91.
23. DAMATO, B. E., PAUL, J. & FOULDS, W. S. 1993. Predictive factors of visual outcome after local resection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*, 77, 616-23.
24. DAMATO, B. E., PAUL, J. & FOULDS, W. S. 1996. Risk factors for residual and recurrent uveal melanoma after trans-scleral local resection. *Br J Ophthalmol*, 80, 102-8.
25. DESJARDINS, L., LUMBROSO-LE ROUIC, L., LEVY-GABRIEL, C., CASSOIX, N., DENDALE, R., MAZAL, A., DELACROIX, S., SASTRE, X., PLANCHER, C. & ASSELAINE, B. 2012. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Dev Ophthalmol*, 49, 41-57.
26. DESJARDINS, L., LUMBROSO-LE ROUIC, L., LEVY-GABRIEL, C., DENDALE, R., DELACROIX, S., NAURAYE, C., ESTEVE, M., PLANCHER, C. & ASSELAINE, B. 2006. Combined proton beam radiotherapy and transpupillary thermotherapy for large uveal melanomas: a randomized study of 151 patients. *Ophthalmic Res*, 38, 255-60.
27. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E. V. (DGHO). 2021. *Melanom - Leitlinie* [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@guideline/html/index.html> [Accessed 17.04.2022].
28. DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT (DKG). 2017. *Aderhautmelanom (Uveales Melanom)* [Online]. Available: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/aderhautmelanom-uveales-melanom/articles/onko-internetportal-basis-informationen-krebs-krebsarten-weitere-krebsarten-aderhautmelanom-uveales-melanom.html> [Accessed 17.04.2022].
29. DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATIK (DIMDI). 2021. *ICD-10-GM Version 2021. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision. German Modification. Version 2021. Mit Aktualisierungen vom 11.11.2020 und 10.03.2021* [Online]. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/> [Accessed 17.04.2022].
30. DOGRUSOZ, M., JAGER, M. J. & DAMATO, B. 2017. Uveal Melanoma Treatment and Prognostication. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 6, 186-196.
31. DUNAVOELGYI, R., DIECKMANN, K., GLEISS, A., SACU, S., KIRCHER, K., GEORGOPOULOS, M., GEORG, D., ZEHETMAYER, M. & POETTER, R. 2011. Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81, 199-205.

32. EGGER, E., ZOGRAFOS, L., SCHALENBOURG, A., BEATI, D., BOHRINGER, T., CHAMOT, L. & GOITEIN, G. 2003. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55, 867-80.
33. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2022. KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2022) [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/anx_155304_de.pdf [Accessed 17.04.2022].
34. FINGER, P. T. 2000. Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*, 84, 1068-70.
35. FINGER, P. T., CHIN, K. J., YU, G. P., PATEL, N. S. & PALLADIUM-103 FOR CHOROIDAL MELANOMA STUDY, G. 2011. Risk factors for cataract after palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80, 800-6.
36. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-102. Tebentafusp zur Behandlung des Aderhautmelanoms.
37. HAMZA, H. S. & ELHUSSEINY, A. M. 2018. Choroidal Melanoma Resection. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 25, 65-70.
38. HELGADOTTIR, H. & HOIOM, V. 2016. The genetics of uveal melanoma: current insights. *Appl Clin Genet*, 9, 147-55.
39. HEPPT, M. V., AMARAL, T., KAHLER, K. C., HEINZERLING, L., HASSEL, J. C., MEISSNER, M., KREUZBERG, N., LOQUAI, C., REINHARDT, L., UTIKAL, J., DABROWSKI, E., GESIERICH, A., PFOHLER, C., TERHEYDEN, P., THOMS, K. M., ZIMMER, L., EIGENTLER, T. K., KIRCHBERGER, M. C., STEGE, H. M., MEIER, F., SCHLAAK, M. & BERKING, C. 2019. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. *J Immunother Cancer*, 7, 299.
40. HEPPT, M. V., HEINZERLING, L., KAHLER, K. C., FORSCHNER, A., KIRCHBERGER, M. C., LOQUAI, C., MEISSNER, M., MEIER, F., TERHEYDEN, P., SCHELL, B., HERBST, R., GOPPNER, D., KIECKER, F., RAFEI-SHAMSABADI, D., HAFERKAMP, S., HUBER, M. A., UTIKAL, J., ZIEMER, M., BUMEDER, I., PFEIFFER, C., SCHAD, S. G., SCHMID-TANNWALD, C., TIETZE, J. K., EIGENTLER, T. K. & BERKING, C. 2017a. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition. *Eur J Cancer*, 82, 56-65.
41. HEPPT, M. V., STEEB, T., SCHLAGER, J. G., ROSUMECK, S., DRESSLER, C., RUZICKA, T., NAST, A. & BERKING, C. 2017b. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev*, 60, 44-52.
42. HO, V. W. M., HUSSAIN, R. N., CZANNER, G., SEN, J., HEIMANN, H. & DAMATO, B. E. 2017. Porous Versus Nonporous Orbital Implants After Enucleation for Uveal Melanoma: A Randomized Study. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 33, 452-458.
43. JAIN, P., FINGER, P. T., DAMATO, B., COUPLAND, S. E., HEIMANN, H., KENAWY, N., BROUWER, N. J., MARINKOVIC, M., VAN DUINEN, S. G. & CAUJOLLE, J. P. 2019. Multicenter, international assessment of the eighth edition of the American Joint Committee on cancer cancer staging manual for conjunctival melanoma. *JAMA ophthalmology*, 137, 905-911.

44. JONGMAN, H. P., MARINKOVIC, M., NOTTING, I., KOETSIER, L., SWART, W., SCHALIJ-DELFOS, N. E., BLEEKER, J., JAGER, M. J. & LUYTEN, G. P. 2016. Donor sclera-wrapped acrylic orbital implants following enucleation: experience in 179 patients in the Netherlands. *Acta Ophthalmol*, 94, 253-6.
45. JOURNEE-DE KORVER, J. G., OOSTERHUIS, J. A., DE WOLFF-ROUENDAAL, D. & KEMME, H. 1997. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. *Br J Ophthalmol*, 81, 234-9.
46. JOYE, R. P., WILLIAMS, L. B., CHAN, M. D., WITKIN, A. J., SCHIRMER, C. M., MIGNANO, J. E., WAZER, D. E., YAO, K. C., WU, J. K. & DUKER, J. S. 2014. Local control and results of Leksell Gamma Knife therapy for the treatment of uveal melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 45, 125-31.
47. KAINIS, I., SYRIGOS, N., KOPITOPOULOU, A., GKIOZOS, I., FILIOU, E., NIKOLAOU, V. & PAPADAVID, E. 2018. Erlotinib-Associated Rash in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Relation to Clinicopathological Characteristics, Treatment Response, and Survival. *Oncol Res*, 26, 59-69.
48. KAMRAN, S. C., COLLIER, J. M., LANE, A. M., KIM, I., NIEMIERKO, A., CHEN, Y. L., MACDONALD, S. M., MUNZENRIDER, J. E., GRAGOUDAS, E. & SHIH, H. A. 2014. Outcomes of proton therapy for the treatment of uveal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90, 1044-50.
49. KONSTANTINIDIS, L., ROBERTS, D., ERRINGTON, R. D., KACPEREK, A. & DAMATO, B. 2013. Whole anterior segment proton beam radiotherapy for diffuse iris melanoma. *Br J Ophthalmol*, 97, 471-4.
50. KONSTANTINIDIS, L., ROBERTS, D., ERRINGTON, R. D., KACPEREK, A., HEIMANN, H. & DAMATO, B. 2015. Transpalpebral proton beam radiotherapy of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*, 99, 232-5.
51. KRANTZ, B. A., DAVE, N., KOMATSUBARA, K. M., MARR, B. P. & CARVAJAL, R. D. 2017. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*, 11, 279-289.
52. KREMA, H., HEYDARIAN, M., BEIKI-ARDAKANI, A., WEISBROD, D., XU, W., SIMPSON, E. R. & SAHGAL, A. 2013. A comparison between (1)(2)(5)Iodine brachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*, 97, 327-32.
53. KUK, D., SHOUSHARI, A. N., BARKER, C. A., PANAGEAS, K. S., MUNHOZ, R. R., MOMTAZ, P., ARIYAN, C. E., BRADY, M. S., COIT, D. G., BOGATCH, K., CALLAHAN, M. K., WOLCHOK, J. D., CARVAJAL, R. D. & POSTOW, M. A. 2016. Prognosis of Mucosal, Uveal, Acral, Nonacral Cutaneous, and Unknown Primary Melanoma From the Time of First Metastasis. *Oncologist*, 21, 848-54.
54. LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT DEUTSCHE KREBSHILFE AWMF). 2020. *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.3 – Juli 2020. AWMF Registernummer: 032/024OL* [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf [Accessed 17.04.2022].
55. MALLONE, S., DE VRIES, E., GUZZO, M., MIDENA, E., VERNE, J., COEBERGH, J. W., MARCOS-GRAGERA, R., ARDANAZ, E., MARTINEZ, R., CHIRLAQUE, M. D., NAVARRO, C., VIRGILI, G. & RARECARE, W. G. 2012. Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. *Eur J Cancer*, 48, 1167-75.

56. MARINKOVIC, M., HOREWEG, N., FIOCCO, M., PETERS, F. P., SOMMERS, L. W., LAMAN, M. S., BLEEKER, J. C., KETELAARS, M., LUYTEN, G. P. & CREUTZBERG, C. L. 2016. Ruthenium-106 brachytherapy for choroidal melanoma without transpupillary thermotherapy: Similar efficacy with improved visual outcome. *Eur J Cancer*, 68, 106-113.
57. MASHAYEKHI, A., SHIELDS, C. L., RISHI, P., ATALAY, H. T., PELLEGRINI, M., MCLAUGHLIN, J. P., PATRICK, K. A., MORTON, S. J., REMMER, M. H., PARENDO, A., SCHLITT, M. A. & SHIELDS, J. A. 2015. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology*, 122, 600-9.
58. MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH. 2020a. *FACHINFORMATION Dacarbazin - Detimedac® Bearbeitungsstand: 07.2020* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
59. MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH. 2020b. *FACHINFORMATION Lomustin - Cecenu® Bearbeitungsstand: 08.2020* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
60. MERCK SHARP & DOHME B. V. 2022. *FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS) Pembrolizumab - Keytruda® Bearbeitungsstand: 01.2022* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
61. MISHRA, K. K. & DAFTARI, I. K. 2016. Proton therapy for the management of uveal melanoma and other ocular tumors. *Chin Clin Oncol*, 5, 50.
62. NATHAN, P., COHEN, V., COUPLAND, S., CURTIS, K., DAMATO, B., EVANS, J., FENWICK, S., KIRKPATRICK, L., LI, O., MARSHALL, E., MCGUIRK, K., OTTENSMEIER, C., PEARCE, N., SALVI, S., STEDMAN, B., SZLOSAREK, P., TURNBULL, N. & UNITED KINGDOM UVEAL MELANOMA GUIDELINE DEVELOPMENT WORKING, G. 2015. Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur J Cancer*, 51, 2404-12.
63. NATHAN, P., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAACK, M., SULLIVAN, R. J., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., ORLOFF, M., PIULATS, J. M., MILHEM, M., SALAMA, A. K. S., CURTI, B., DEMIDOV, L., GASTAUD, L., MAUCH, C., YUSHAK, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H., PIPERNO-NEUMANN, S. & INVESTIGATORS, I. M.-. 2021. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 385, 1196-1206.
64. NOVARTIS EUROPHARM LIMITED. 2021. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Trametinib - Mekinist® Bearbeitungsstand: 11.2021* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
65. NOVARTIS PHARMA GMBH. 2021. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Dabrafenib - Tafinlar® Bearbeitungsstand:*

- 11.2021 [Online]. Available:
<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>
[Accessed 17.04.2022].
66. OOSTERHUIS, J. A., JOURNEE-DE KORVER, H. G. & KEUNEN, J. E. 1998. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*, 116, 157-62.
67. PANDIANI, C., BERANGER, G. E., LECLERC, J., BALLOTTI, R. & BERTOLOTTO, C. 2017. Focus on cutaneous and uveal melanoma specificities. *Genes Dev*, 31, 724-743.
68. PIERRE FABRE MÉDICAMENT. 2018. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Binimetinib - Mektovi® Bearbeitungsstand: 08.2021 [Online]. Available:
<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>
[Accessed 17.04.2022].
69. PIERRE FABRE MÉDICAMENT. 2019. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Encorafenib - Braftovi® Bearbeitungsstand: 08.2021 [Online]. Available:
<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>
[Accessed 17.04.2022].
70. QUIVEY, J. M., AUGSBURGER, J., SNELLING, L. & BRADY, L. W. 1996. 125I plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of time and dose factors on local control. *Cancer*, 77, 2356-62.
71. RANTALA, E. S., HERNBERG, M. & KIVELA, T. T. 2019. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*, 29, 561-568.
72. ROBERT KOCH-INSTITUT (RKI). 2022. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten [Online]. Available:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html [Accessed 17.04.2022].
73. ROCHE PHARMA AG. 2021. Fachinformation Cobimetinib - Cotellic® Bearbeitungsstand: 02.2021 [Online]. Available:
<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>
[Accessed 17.04.2022].
74. ROCHE REGISTRATION GMBH. 2021. Fachinformation Vemurafenib - Zelboraf® Bearbeitungsstand: 02.2021 [Online]. Available:
<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>
[Accessed 17.04.2022].
75. ROSPOND-KUBIAK, I. & DAMATO, B. 2014. The surgical approach to the management of anterior uveal melanomas. *Eye (Lond)*, 28, 741-7.
76. RUSSO, A., LAGUARDIA, M. & DAMATO, B. 2012. Eccentric ruthenium plaque radiotherapy of posterior choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 250, 1533-40.
77. SAGOO, M. S., SHIELDS, C. L., EMRICH, J., MASHAYEKHI, A., KOMARNICKY, L. & SHIELDS, J. A. 2014. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases. *JAMA Ophthalmol*, 132, 697-702.

78. SCHEFLER, A. C. & KIM, R. S. 2018. Recent advancements in the management of retinoblastoma and uveal melanoma. *F1000Res*, 7.
79. SHIELDS, C. L., NASERIPOUR, M., CATER, J., SHIELDS, J. A., DEMIRCI, H., YOUSEFF, A. & FREIRE, J. 2002. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or =8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*, 109, 1838-49.
80. SHIELDS, C. L., SHAH, S. U., BIANCIOTTO, C. G., EMRICH, J., KOMARNICKY, L. & SHIELDS, J. A. 2013. Iris melanoma management with iodine-125 plaque radiotherapy in 144 patients: impact of melanoma-related glaucoma on outcomes. *Ophthalmology*, 120, 55-61.
81. SHIELDS, C. L., SHIELDS, J. A., CATER, J., GUNDUZ, K., MIYAMOTO, C., MICAILY, B. & BRADY, L. W. 2000. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*, 118, 1219-28.
82. SHIELDS, J. A., SHIELDS, C. L., SHAH, P. & SIVALINGAM, V. 1991. Partial lamellar sclerouvectomy for ciliary body and choroidal tumors. *Ophthalmology*, 98, 971-83.
83. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2021. *Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Stichtag 31.12.2020 (Code: 12411-0001)* [Online]. Available: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1638348926994&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=starten#abreadcrumb> [Accessed 17.04.2022].
84. STEEB, T., HAYANI, K. M., FORSTER, P., LIEGL, R., TOUSSAINT, F., SCHLAAK, M., BERKING, C. & HEPPT, M. V. 2020. Guidelines for uveal melanoma: a critical appraisal of systematically identified guidelines using the AGREE II and AGREE-REX instrument. *J Cancer Res Clin Oncol*, 146, 1079-1088.
85. STEEB, T., WESSELY, A., ALTER, M., BAYERL, C., BENDER, A., BRUNING, G., DABROWSKI, E., DEBUS, D., DEVEREUX, N., DIPPEL, E., DREXLER, K., DUCKER, P., DUMMER, R., EMMERT, S., ELSNER, P., ENK, A., GEBHARDT, C., GESIERICH, A., GOEBELER, M., GOERDT, S., GOETZE, S., GUTZMER, R., HAFERKAMP, S., HANSEL, G., HASSEL, J. C., HEINZERLING, L., KAHLER, K. C., KAUME, K. M., KRAPP, W., KREUZBERG, N., LEHMANN, P., LIVINGSTONE, E., LOFFLER, H., LOQUAI, C., MAUCH, C., MANGANA, J., MEIER, F., MEISSNER, M., MORITZ, R. K. C., MAUL, L. V., MULLER, V., MOHR, P., NAVARINI, A., VAN NGUYEN, A., PFEIFFER, C., PFOHLER, C., POSCH, C., RICHTIG, E., ROMPEL, R., SACHSE, M. M., SAUDER, S., SCHADENDORF, D., SCHATTON, K., SCHULZE, H. J., SCHULTZ, E., SCHILLING, B., SCHMUTH, M., SIMON, J. C., STREIT, M., TERHEYDEN, P., THIEM, A., TUTING, T., WELZEL, J., WEYANDT, G., WESSELMANN, U., WOLLINA, U., ZIEMER, M., ZIMMER, L., ZUTT, M., BERKING, C., SCHLAAK, M., HEPPT, M. V. & GERMAN DERMATOLOGIC COOPERATIVE ONCOLOGY, G. 2021. Patterns of care and follow-up care of patients with uveal melanoma in German-speaking countries: a multinational survey of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). *J Cancer Res Clin Oncol*, 147, 1763-1771.
86. SWAIKA, A., CROZIER, J. A. & JOSEPH, R. W. 2014. Vemurafenib: an evidence-based review of its clinical utility in the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther*, 8, 775-87.

87. TRINH, V. A., DAVIS, J. E., ANDERSON, J. E. & KIM, K. B. 2014. Dabrafenib therapy for advanced melanoma. *Ann Pharmacother*, 48, 519-29.
88. VASALAKI, M., FABIAN, I. D., REDDY, M. A., COHEN, V. M. & SAGOO, M. S. 2017. Ocular oncology: advances in retinoblastoma, uveal melanoma and conjunctival melanoma. *Br Med Bull*, 121, 107-119.
89. WEIS, E., SALOPEK, T. G., MCKINNON, J. G., LAROCQUE, M. P., TEMPLE-OBERLE, C., CHENG, T., MCWHAE, J., SLOBODA, R. & SHEA-BUDGELL, M. 2016. Management of uveal melanoma: a consensus-based provincial clinical practice guideline. *Curr Oncol*, 23, e57-64.
90. WEIS, E., SHAH, C. P., LAJOUS, M., SHIELDS, J. A. & SHIELDS, C. L. 2006. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol*, 124, 54-60.
91. WEIS, E., SHAH, C. P., LAJOUS, M., SHIELDS, J. A. & SHIELDS, C. L. 2009. The association of cutaneous and iris nevi with uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 116, 536-543 e2.
92. YANG, J., MANSON, D. K., MARR, B. P. & CARVAJAL, R. D. 2018. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Ther Adv Med Oncol*, 10, 1758834018757175.

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 3-16 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 den Tabellen 3-8 bis 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel (Europäische Kommission, 2022) und zweckmäßige Vergleichstherapie (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021))

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				
Tebentafusp (Kimmtrak®)	HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 20 Wochen.	23 Die ersten 3 Gaben* werden im Krankenhaus verabreicht.	1 – 2 2 Für die ersten 3 Gaben. 1 Für die folgenden Gaben.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Binimetinib	Mektovi in Kombination mit Braftovi ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	Durchgehend, 2 x täglich	365	1
in Kombination mit Encorafenib		Durchgehend, 1 x täglich	365	1
Cobimetinib	Cotellic wird in Kombination mit Zelboraf angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	21 x pro 28-Tage-Zyklus	13	21
in Kombination mit Vemurafenib		Durchgehend, 2 x täglich	365	1

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dabrafenib (Monotherapie)	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	Durchgehend, 2 x täglich	365	1
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Tafinlar in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	Durchgehend, 2 x täglich Durchgehend, 1 x täglich	365 365	1 1

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dacarbazin (Monotherapie)	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.	5 x pro 21-Tage-Zyklus	17	5
		oder 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1
Ipilimumab (Monotherapie)	Yervoy ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen indiziert.	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Erstbehandlung) Nivolumab (Folgebehandlung)	Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	1 x pro 21-Tage-Zyklus (für 4 Anwendungen)	4	1
		1 x pro 21-Tage-Zyklus (für 4 Anwendungen)	4	1
		1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach der letzten Dosis der Erstbehandlung)	20	1
		oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach der letzten Dosis der Erstbehandlung)	10	1

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nivolumab (Monotherapie)	Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.	1 x pro 14-Tage-Zyklus oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus	26 13	1 1
Pembrolizumab (Monotherapie)	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 42-Tage-Zyklus	17 8	1 1

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Trametinib (Monotherapie)	Mekinist ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	Durchgehend, 1 x täglich	365	1
Vemurafenib (Monotherapie)	Zelboraf ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.	Durchgehend, 2 x täglich	365	1
*Der erforderliche stationäre Aufenthalt kann patientenindividuell variieren. BRAF: Proto-Onkogen B-Raf; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen 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 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Tebentafusp (Kimmtrak®)

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-8 bezieht sich auf die in Kapitel 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Tebentafusp (Kimmtrak®) ist zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung vorgesehen. Die klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung ist ein steriles Konzentrat und dient zur Herstellung einer Infusionslösung. Eine 0,5-ml-Durchstechflasche enthält 100 Mikrogramm (µg) Tebentafusp, entsprechend einer Konzentration von 200 µg/ml vor der Verdünnung. (Europäische Kommission, 2022)

Die Informationen über den Behandlungsmodus und die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr von Tebentafusp (Kimmtrak®) basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels. Die ersten drei Dosen von Tebentafusp (Kimmtrak®) sollten in

einer medizinischen Einrichtung verabreicht werden, in der das Personal sofortigen Zugang zu Medikamenten und Wiederbelebungsmitteln zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms hat. Die Patienten sollten während der Infusion auf Anzeichen und Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms überwacht werden und nach Abschluss der Infusion mindestens 16 Stunden lang regelmäßig kontrolliert werden. Nach der dritten Infusion und sobald der Patient die letzte Infusion ohne Hypotonie Grad ≥ 2 (die ein medizinisches Eingreifen erfordert) verträgt, können die nachfolgenden Dosen in angemessenen ambulanten Einrichtungen verabreicht werden. Die Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 30 Minuten lang zu beobachten. (Europäische Kommission, 2022)

Hinsichtlich der Anzahl der Behandlungstage wurde die mediane Behandlungsdauer von 163 Tagen aus der Studie IMCgp100-202 zu Grunde gelegt. Ausgehend von den 163 Tagen der medianen Behandlungsdauer liegt die durchschnittliche Behandlungszeit bei 23 Wochen. Jede Woche findet eine Anwendung mit einer Behandlungsdauer von einem Tag statt. (Immunocore Ltd., 2021)

Angaben zum Behandlungsmodus von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Binimetinib bei zweimal täglich 45 mg (3 Tabletten zu 15 mg) im Abstand von etwa 12 Stunden, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 90 mg. Mektovi® ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Die Tabletten können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Pierre Fabre Médicament, 2018)

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Encorafenib bei einmal täglich 450 mg (6 Hartkapseln zu 75 mg) in Kombination mit Binimetinib. Braftovi® ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Die Kapseln können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Pierre Fabre Médicament, 2019)

Angaben zum Behandlungsmodus von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Cotellic® bei einmal täglich 60 mg (3 Tabletten zu je 20 mg). Es wird empfohlen, jede Dosis Cobimetinib an 21 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich zu verabreichen (Tag 1 bis Tag 21 – Behandlungsphase); gefolgt von einer 7-tägigen Pause (Tag 22 bis Tag 28 – Behandlungspause). Jeder weitere Behandlungszyklus mit Cotellic® sollte nach Ende der 7-tägigen Behandlungspause beginnen. Cotellic® ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Die Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 13 Zyklen pro Jahr angenommen. (Roche Pharma AG, 2021)

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib bei zweimal täglich 960 mg (4 Tabletten à 240 mg) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg). Zelboraf® ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Zelboraf® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, aber eine dauerhafte Einnahme beider täglicher Dosen auf leeren Magen sollte vermieden werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Die Behandlung mit Vemurafenib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Roche Registration GmbH, 2021)

Angaben zum Behandlungsmodus von Dabrafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Dabrafenib in der Monotherapie bei zweimal täglich 150 mg (zwei 75-mg-Kapseln) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Es wird empfohlen, die Tafinlar®-Dosen jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen, mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden zwischen den Dosen. Tafinlar® ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes mit Wasser geschluckt werden. Sie dürfen nicht zerkaut oder geöffnet werden und wegen der chemischen Instabilität von Dabrafenib auch nicht mit Nahrung oder Flüssigkeiten gemischt werden. Dabrafenib sollte mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable

Toxizität auftritt. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Novartis Pharma GmbH, 2021)

Angaben zum Behandlungsmodus von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Dabrafenib in der Kombinationstherapie bei zweimal täglich 150 mg (zwei 75-mg-Kapseln) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Tafinlar® ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes mit Wasser geschluckt werden. Sie dürfen nicht zerkaut oder geöffnet werden und wegen der chemischen Instabilität von Dabrafenib auch nicht mit Nahrung oder Flüssigkeiten gemischt werden. Bei kombinierter Einnahme von Dabrafenib und Trametinib sollte die einmal tägliche Trametinib-Dosis jeden Tag zur gleichen Zeit, und zwar entweder mit der morgendlichen oder mit der abendlichen Tafinlar®-Dosis eingenommen werden. Dabrafenib sollte mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden, außer bei Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Novartis Pharma GmbH, 2021)

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Trametinib, in der Kombination mit Dabrafenib, bei einmal täglich 2 mg. Mekinist® ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen als Ganzes zusammen mit einem vollen Glas Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerdrückt werden und sie sollten nicht zusammen mit Nahrung eingenommen werden, sondern mindestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit. Bei kombinierter Einnahme von Trametinib und Dabrafenib sollte die einmal tägliche Trametinib-Dosis jeden Tag zur gleichen Zeit, und zwar entweder mit der morgendlichen oder mit der abendlichen Tafinlar®-Dosis eingenommen werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden, außer bei Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Novartis Europharm Limited, 2021)

Angaben zum Behandlungsmodus von Dacarbazin

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Dacarbazin als Monotherapie in Dosen von 200 – 250 mg/m² Körperoberfläche pro Tag als intravenöse Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen zu geben. Alternativ können auch 850 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1 und danach alle 3

Wochen als intravenöse Infusion gegeben werden. Detimedac® ist ein Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung. Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Bei metastasiertem, malignem Melanom ist die Dauer der Therapie von der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit abhängig. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 17 Zyklen pro Jahr angenommen. (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a)

Angaben zum Behandlungsmodus von Ipilimumab

Yervoy® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Entsprechend der Fachinformation liegt das empfohlene Induktionsregime für Yervoy® bei 3 mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung, ein Behandlungsabbruch oder die Einleitung einer alternativen Therapie erforderlich sein. Informationen dazu sind der Fachinformation zu entnehmen. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Die Patienten sollten, sofern es die Verträglichkeit erlaubt, das gesamte Induktionsregime (4 Dosen) erhalten, unabhängig davon, ob neue Läsionen auftreten oder bestehende Läsionen weiterwachsen. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 4 Zyklen angenommen. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a)

Angaben zum Behandlungsmodus von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Yervoy® und Opvido® sind Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Entsprechend der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 3 mg/kg Ipilimumab in Kombination mit 1 mg/kg Nivolumab, die alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen intravenös infundiert wird. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen intravenös infundiert wird. In der Monotherapie-Phase sollte die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle 2 Wochen gegeben werden, oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 480 mg alle 4 Wochen gegeben werden.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung, ein Behandlungsabbruch oder die Einleitung einer alternativen Therapie erforderlich sein. Informationen dazu sind der Fachinformation zu entnehmen. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Die Behandlung mit Yervoy® in Kombination mit Nivolumab sollte fortgesetzt werden, solange der klinische Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (oder bis zur maximalen Therapiedauer, soweit diese für eine Indikation festgelegt ist). Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von jeweils 4 Zyklen Yervoy® und Opvido®, gefolgt

von 10 oder 20 Zyklen Yervoy® angenommen. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b)

Angaben zum Behandlungsmodus von Nivolumab

Opvido® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Die empfohlene Dosis Opvido® beträgt 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Informationen dazu sind der Fachinformation zu entnehmen. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Die Behandlung mit Opvido® sollte so lange fortgesetzt werden wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (oder bis zur maximalen Therapiedauer, soweit diese für eine Indikation festgelegt ist). Für die adjuvante Behandlung beträgt die maximale Behandlungsdauer mit Opvido® 12 Monate. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 13 oder 26 Zyklen angenommen. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b)

Angaben zum Behandlungsmodus von Pembrolizumab

Keytruda® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die empfohlene Dosis von Keytruda® beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Empfehlungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Die Patienten sollten mit Keytruda® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte Keytruda® bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 8 oder 17 Zyklen pro Jahr angenommen. (Merck Sharp & Dohme B. V, 2022)

Angaben zum Behandlungsmodus von Trametinib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Trametinib, bei einmal täglich 2 mg. Mekinist® ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen als Ganzes zusammen mit einem vollen Glas Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerdrückt werden und sie sollten nicht zusammen mit Nahrung eingenommen werden, sondern mindestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit. Es wird empfohlen, die Dosis von Trametinib jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Novartis Europharm Limited, 2021)

Angaben zum Behandlungsmodus von Vemurafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Vemurafenib bei zweimal täglich 960 mg (4 Tabletten à 240 mg) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg). Zelboraf® ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Zelboraf® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, aber eine dauerhafte Einnahme beider täglicher Dosen auf leeren Magen sollte vermieden werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Die Behandlung mit Vemurafenib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Roche Registration GmbH, 2021)

Angaben zum Behandlungsmodus von Lomustin

Cecenu® wird in der Kombinationstherapie eingesetzt (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020b). Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Cecenu® im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich jedoch nicht benennen. Daher wird Cecenu® für die Darstellung der Behandlung sowie die Berechnung der Kosten nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel (Europäische Kommission, 2022) und zweckmäßige Vergleichstherapie (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021))

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tebentafusp (Kimmtrak®)	HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 20 Wochen.	23
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Binimetinib	Mektovi in Kombination mit Braftovi ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	Durchgehend, 2 x täglich	365
in Kombination mit Encorafenib		Durchgehend, 1 x täglich	365
Cobimetinib	Cotellic wird in Kombination mit Zelboraf angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	21 x pro 28-Tage-Zyklus	273
in Kombination mit Vemurafenib		Durchgehend, 2 x täglich	365
Dabrafenib (Monotherapie)	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	Durchgehend, 2 x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dabrafenib	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Tafinlar in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	Durchgehend, 2 x täglich	365
in Kombination mit Trametinib		Durchgehend, 1 x täglich	365
Dacarbazin (Monotherapie)	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.	5 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 21-Tage-Zyklus	85 17
Ipilimumab (Monotherapie)	Yervoy ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen indiziert.	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Erstbehandlung) Nivolumab (Folgebehandlung)	Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	1 x pro 21-Tage-Zyklus (für 4 Anwendungen)	4
		1 x pro 21-Tage-Zyklus (für 4 Anwendungen)	4
		1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach der letzten Dosis der Erstbehandlung) oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach der letzten Dosis der Erstbehandlung)	20 10
Nivolumab (Monotherapie)	Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.	1 x pro 14-Tage-Zyklus oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus	26 13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab (Monotherapie)	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 42-Tage-Zyklus	17 8
Trametinib (Monotherapie)	Mekinist ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	Durchgehend, 1 x täglich	365
Vemurafenib (Monotherapie)	Zelboraf ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.	Durchgehend, 2 x täglich	365
BRAF: Proto-Onkogen B-Raf; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Die Informationen über den Behandlungsmodus und die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für Tebentafusp (Kimmtrak®) in Tabelle 3-9 basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (Europäische Kommission, 2022). Hinsichtlich der Anzahl der Behandlungstage wurde die mediane Behandlungsdauer von 163 Tagen aus der Studie IMCgp100-202 zu Grunde gelegt. Ausgehend von den 163 Tagen der medianen Behandlungsdauer liegt die durchschnittliche Behandlungszeit bei 23 Wochen. Insgesamt finden 23 Behandlungstage pro Patient pro Jahr statt. (Immunocore Ltd., 2021)

Die Informationen über den Behandlungsmodus und die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für die ZVTs entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel (Europäische Kommission, 2022) und zweckmäßige Vergleichstherapie (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021))

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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tebentafusp (Kimmtrak®)	HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	23	Dosierung: Tag 1: 20 µg Tag 8: 30 µg Tag 15: 68 µg Danach 1 x wöchentlich: je 68 µg = 20 bis 68 µg Wahrer Verbrauch: 23 x 100 µg	Wahrer Verbrauch: 1478 µg 23 Durchstechflaschen à 100 µg

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Binimetinib in Kombination mit Encorafenib	Mektovi in Kombination mit Braftovi ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	365	Dosierung: 2 x 45 mg = 90 mg Wahrer Verbrauch: 6 x 15 mg	Wahrer Verbrauch: 2.190 Filmtabletten à 15 mg 12 Packungen à 168 St. 3 Packungen à 84 St.
		365	Dosierung: 450 mg Wahrer Verbrauch: 6 x 75 mg	Wahrer Verbrauch: 2.190 Hartkapseln à 75 mg 12 Packungen à 168 St. 5 Packungen à 42 St.
Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib	Cotellic wird in Kombination mit Zelboraf angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	273	Dosierung: 60 mg Wahrer Verbrauch: 3 x 20 mg	Wahrer Verbrauch: 819 Filmtabletten à 20 mg 13 Packungen à 63 St.
		365	Dosierung: 2 x 960 mg = 1.920 mg Wahrer Verbrauch: 8 x 240 mg	Wahrer Verbrauch: 2.920 Filmtabletten à 240 mg 53 Packungen à 56 St.
Dabrafenib (Monotherapie)	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	365	Dosierung: 2 x 150 mg = 300 mg Wahrer Verbrauch: 4 x 75 mg	Wahrer Verbrauch: 1.460 Hartkapseln à 75 mg 13 Packungen à 120 St.

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dabrafenib	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	365	Dosierung: 2 x 150 mg = 300 mg Wahrer Verbrauch: 4 x 75 mg	Wahrer Verbrauch: 1.460 Hartkapseln à 75 mg 13 Packungen à 120 St.
in Kombination mit Trametinib	Tafinlar in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	365	Dosierung: 2 mg Wahrer Verbrauch: 1 x 2 mg	Wahrer Verbrauch: 365 Filmtabletten à 2 mg 13 Packungen à 30 St.
Dacarbazin (Monotherapie)	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.	85	Dosierung: 200 bis 250 mg/m ² = 380 bis 475 mg Wahrer Verbrauch: 2 x 200 mg bis 1 x 500 mg	Wahrer Verbrauch: 32.300 bis 40.375 mg 170 Durchstechflaschen à 200 mg bis 85 Durchstechflaschen à 500 mg
		oder 17	Dosierung: 850 mg/m ² = 1.615 mg Wahrer Verbrauch: 1 x 200 mg 1 x 500 mg 1 x 1.000 mg	Wahrer Verbrauch: 27.455 mg 17 Durchstechflaschen à 200 mg 17 Durchstechflaschen à 500 mg 17 Durchstechflaschen à 1.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ipilimumab (Monotherapie)	Yervoy ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen indiziert.	4	Dosierung: 3 mg/kg Körpergewicht = 231 mg Wahrer Verbrauch: 1 x 50 mg 1 x 200 mg	Wahrer Verbrauch: 924 mg 4 Durchstechflaschen à 50 mg 4 Durchstechflaschen à 200 mg
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Erstbehandlung)	Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	4	Dosierung: 3 mg/kg Körpergewicht = 231 mg Wahrer Verbrauch: 1 x 50 mg 1 x 200 mg Dosierung: 1 mg/kg Körpergewicht = 77 mg Wahrer Verbrauch: 2 x 40 mg	Wahrer Verbrauch: 924 mg 4 Durchstechflaschen à 50 mg 4 Durchstechflaschen à 200 mg Wahrer Verbrauch: 308 mg 8 Durchstechflaschen à 40 mg
Nivolumab (Folgebehandlung)		20	Dosierung: 240 mg Wahrer Verbrauch: 1 x 40 mg 2 x 100 mg	Wahrer Verbrauch: 4.800 mg 20 Durchstechflaschen à 40 mg 40 Durchstechflaschen à 100 mg
		oder 10	Dosierung: 480 mg Wahrer Verbrauch: 2 x 40 mg 4 x 100 mg	Wahrer Verbrauch: 4.800 mg 20 Durchstechflaschen à 40 mg 40 Durchstechflaschen à 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nivolumab (Monotherapie)	Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.	26 oder 13	Dosierung: 240 mg Wahrer Verbrauch: 1 x 40 mg 2 x 100 mg Dosierung: 480 mg Wahrer Verbrauch: 2 x 40 mg 4 x 100 mg	Wahrer Verbrauch: 6.240 mg 26 Durchstechflaschen à 40 mg 52 Durchstechflaschen à 100 mg Wahrer Verbrauch: 6.240 mg 26 Durchstechflaschen à 40 mg 52 Durchstechflaschen à 100 mg
Pembrolizumab (Monotherapie)	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.	17 oder 8	Dosierung: 200 mg Wahrer Verbrauch: 2 x 100 mg Dosierung: 400 mg Wahrer Verbrauch: 4 x 100 mg	Wahrer Verbrauch: 3.400 mg 34 Durchstechflaschen à 100 mg Wahrer Verbrauch: 3.200 mg 32 Durchstechflaschen à 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Trametinib (Monotherapie)	Mekinist ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	365	Dosierung: 2 mg Wahrer Verbrauch: 1 x 2 mg	Wahrer Verbrauch: 365 Filmtabletten à 2 mg 13 Packungen à 30 St.
Vemurafenib (Monotherapie)	Zelboraf ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.	365	Dosierung: 2 x 960 mg = 1.920 mg Wahrer Verbrauch: 8 x 240 mg	Wahrer Verbrauch: 2920 Filmtabletten à 240 mg 53 Packungen à 56 St.
BRAF: Proto-Onkogen B-Raf; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; kg: Kilogramm; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; St.: Stück				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Verbrauch von Tebentafusp (Kimmtrak®)

Die Informationen über den Behandlungsmodus und die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für Tebentafusp (Kimmtrak®) in Tabelle 3-10 basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (Europäische Kommission, 2022). Hinsichtlich der Anzahl der Behandlungstage wurde die mediane Behandlungsdauer von 163 Tagen (23 Wochen) aus der Studie IMCgp100-202 zu Grunde gelegt (Immunocore Ltd., 2021).

Tebentafusp (Kimmtrak®) wird auf folgende Weise verabreicht (Europäische Kommission, 2022):

- 20 µg an Tag 1.
- 30 µg an Tag 8.
- 68 µg an Tag 15.
- Danach einmal wöchentlich 68 µg.
- Die mediane Behandlungsdauer über die anfängliche Progression hinaus betrug in der Studie IMCgp100-202 8 Wochen.
- Die Behandlung kann fortgesetzt werden, wenn ein klinischer Nutzen besteht und die Toxizität akzeptabel ist.

Ausgehend von den 163 Tagen der medianen Behandlungsdauer aus der Studie IMCgp100-202 liegt die durchschnittliche Behandlungszeit bei 23 Wochen. In Woche 1 werden 20 µg, in Woche 2 werden 30 µg und in Woche 3 werden 68 µg verabreicht. Ab der vierten bis zur dreiundzwanzigsten Woche werden jeweils 68 µg verabreicht. Dies ergibt in Summe 1.478 µg pro Behandlungsjahr (Immunocore Ltd., 2021).

Angaben zum Verbrauch von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Mektovi® bei zweimal täglich 45 mg (3 Tabletten zu 15 mg) im Abstand von etwa 12 Stunden, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 90 mg. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 2.190 Filmtabletten à 15 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 12 Packungen mit jeweils 168 Stück und 3 Packungen mit jeweils 84 Stück. (Pierre Fabre Médicament, 2018)

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Braftovi® bei einmal täglich 450 mg (6 Hartkapseln zu 75 mg) in Kombination mit Binimetinib. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 2.190 Filmtabletten à 75 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 12 Packungen mit jeweils 168 Stück und 3 Packungen mit jeweils 84 Stück. (Pierre Fabre Médicament, 2019)

Angaben zum Verbrauch von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Cotellic® bei einmal täglich 60 mg (3 Tabletten zu je 20 mg). Es wird empfohlen, jede Dosis Cobimetinib an 21 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich zu verabreichen (Tag 1 bis Tag 21 – Behandlungsphase); gefolgt von einer 7-tägigen Pause (Tag 22 bis Tag 28 – Behandlungspause). Jeder weitere Behandlungszyklus mit Cotellic® sollte nach Ende der 7-tägigen Behandlungspause beginnen. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 819 Filmtabletten à 20 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 56 Stück. (Roche Pharma AG, 2021)

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Zelboraf[®] in Kombination mit Cobimetinib bei zweimal täglich 960 mg (4 Tabletten à 240 mg) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg). Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 2.920 Filmtabletten à 240 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 53 Packungen mit jeweils 63 Stück. (Roche Registration GmbH, 2021)

Angaben zum Verbrauch von Dabrafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Tafinlar[®] in der Monotherapie bei zweimal täglich 150 mg (zwei 75-mg-Kapseln) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 1.460 Hartkapseln à 75 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 120 Stück. (Novartis Pharma GmbH, 2021)

Angaben zum Verbrauch von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Dabrafenib in der Kombinationstherapie bei zweimal täglich 150 mg (zwei 75-mg-Kapseln) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 1.460 Hartkapseln à 75 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 120 Stück. (Novartis Pharma GmbH, 2021)

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Trametinib, in der Kombination mit Dabrafenib, bei einmal täglich 2 mg. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 365 Filmtabletten à 2 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 30 Stück. (Novartis Europharm Limited, 2021)

Angaben zum Verbrauch von Dacarbazin

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Detimedac[®] als Monotherapie in Dosen von 200 – 250 mg/m² Körperoberfläche pro Tag als intravenöse Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen zu vergeben. Alternativ können auch 850 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 und danach alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben werden. Dies ergibt in Summe bei einer Dosierung von 200 bis 250 mg/m² einen Verbrauch von 380 – 475 mg pro Gabe und bei einer Dosierung von 850 mg/m² 1615 mg pro Gabe. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei einer Dosierung von 200 bis 250 mg/m² ein Verbrauch von 32.300 bis 40.375 mg. Dies entspricht 170 Durchstechflaschen à 200 mg bis 85 Durchstechflaschen à 500 mg. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei einer Dosierung von 850 mg/m² ein Verbrauch von 27.455 mg. Dies entspricht einer Menge von 17 Durchstechflaschen à 200 mg, 17 Durchstechflaschen à 500 mg und 17 Durchstechflaschen à 1.000 mg. (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a)

Der durchschnittliche Verbrauch von Dacarbazin wird nach der Körperoberfläche patientenindividuell in Anlehnung an die Formel von Dubois und Dubois [Körpergewicht (in kg)^{0,425} x Körpergröße (in cm)^{0,725} x 0,007184] berechnet (Du Bois und Du Bois, 1989). Zur Ermittlung der durchschnittlichen Körpergröße (172 cm) und des Körpergewichtes (77,0 kg)

von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018). Basierend auf diesen Maßzahlen ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von gerundet 1,90 m².

Angaben zum Verbrauch von Ipilimumab

Yervoy® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Entsprechend der Fachinformation liegt das empfohlene Induktionsregime für Yervoy® bei 3 mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Dies ergibt einen Verbrauch von 231 mg pro Gabe. Pro Behandlungsjahr ergibt sich ein Verbrauch von 924 mg. Dies entspricht einer Menge von 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 200 mg. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a)

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018).

Angaben zum Verbrauch von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Yervoy® und Opvido® sind Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Entsprechend der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 3 mg/kg Ipilimumab in Kombination mit 1 mg/kg Nivolumab (Erstbehandlung), die alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen intravenös infundiert werden. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 231 mg Ipilimumab und einen Verbrauch von 77 mg Nivolumab pro Behandlungsjahr. Anschließend folgt eine zweite Phase (Folgebehandlung), in welcher Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen intravenös infundiert wird. In der Monotherapie-Phase sollte die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle 2 Wochen gegeben werden, oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 480 mg alle 4 Wochen gegeben werden.

Für die Erstbehandlung liegt der Jahresverbrauch von Ipilimumab bei 924 mg, dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 200 mg und der Jahresverbrauch von Nivolumab bei 308 mg, dies entspricht 8 Durchstechflaschen à 40 mg. Für die Folgebehandlung, in welcher Nivolumab als Monotherapie vergeben wird, liegt der Jahresverbrauch bei beiden Behandlungsalternativen bei 4.800 mg, dies entspricht einer Menge von jeweils 20 Durchstechflaschen à 40 mg und 40 Durchstechflaschen à 100 mg. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b)

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018).

Angaben zum Verbrauch von Nivolumab

Opvido® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Die empfohlene Dosis Opvido® beträgt 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen pro Gabe. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei beiden Behandlungsmodi jeweils ein Verbrauch von 6.240 mg. Dies entspricht einer Menge von 26 Durchstechflaschen à 40 mg und 52 Durchstechflaschen à 100 mg. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b)

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018).

Angaben zum Verbrauch von Pembrolizumab

Keytruda® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die empfohlene Dosis von Keytruda® beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen pro Anwendung, als intravenöse Gabe über 30 Minuten. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei der Gabe von 200 mg alle 3 Wochen eine Summe von 3.400 mg, was einer Menge von 34 Durchstechflaschen à 100 mg entspricht und bei der Gabe von 400 mg alle 6 Wochen eine Summe von 3.200 mg, was einer Menge von 32 Durchstechflaschen à 100 mg entspricht. (Merck Sharp & Dohme B. V, 2022)

Angaben zum Verbrauch von Trametinib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Mekinist®, in der Kombination mit Dabrafenib, bei einmal täglich 2 mg. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 365 Filmtabletten à 2 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit 30 Stück. (Novartis Europharm Limited, 2021)

Angaben zum Verbrauch von Vemurafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Zelboraf® bei zweimal täglich 960 mg (4 Tabletten à 240 mg) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg). Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 2.920 Filmtabletten à 240 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 53 Packungen mit jeweils 63 Stück. (Roche Registration GmbH, 2021)

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels (Europäische Kommission, 2022) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021)

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		
Tebentafusp (Kimmtrak®)	PZN 17928781 KIMMTRAK TEBENTAFUSP (IMCgp100) 200UG/ML Konzentrat (1 St.): 16.315,30 € ^a €	15.385,05 € ^b € [1,77 € ^c ; 928,48 € ^d]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Binimetinib in Kombination mit Encorafenib	PZN 14439679 MEKTOVI 15 mg Filmtabletten (168 St.): 3.061,32 ^a €	2.888,01 ^b € [1,77 € ^c ; 171,54 ^d]
	PZN 14275947 MEKTOVI 15 mg Filmtabletten (84 St.): 1.559,46 ^a €	1.471,92 ^b € [1,77 € ^c ; 85,77 ^d]
	PZN 16530579 BRAFTOVI 75 mg Hartkapseln (168 St.): 6.234,89 ^a €	6.233,12 ^b € [1,77 € ^c ; 0,00 ^d]
	PZN 16530562 BRAFTOVI 75 mg Hartkapseln (42 St.): 1.601,86 ^a €	1.600,09 ^b € [1,77 € ^c ; 0,00 ^d]

Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cobimetinib	PZN 17380366 COTELLIC 20 mg Filmtabletten (63 St.): 5.817,79 €	5.487,05 ^b € [1,77 € ^c ; 328,97 ^d]
in Kombination mit Vemurafenib	PZN 02260219 ZELBORAF 240 mg Filmtabletten (56 St.): 1.492,30 ^a €	1.408,53 ^b € [1,77 € ^c ; 82,00 ^d]
Dabrafenib (Monotherapie)	PZN 12639227 TAFINLAR 75 mg Hartkapseln (120 St.): 5.831,75 ^a €	5.829,98 ^b € [1,77 € ^c ; 0,00 ^d]
Dabrafenib	PZN 12639227 TAFINLAR 75 mg Hartkapseln (120 St.): 5.831,75 ^a €	5.829,98 ^b € [1,77 € ^c ; 0,00 ^d]
in Kombination mit Trametinib	PZN 16632937 MEKINIST 2,0 mg Filmtabletten (30 St.): 4.367,18 ^a €	4.365,41 ^b € [1,77 € ^c ; 0,00 ^d]
Dacarbazin (Monotherapie) 85 Anwendungen	PZN 04613627 DETIMEDAC 200 mg Pulver (10 St.): 415,86 ^a €	293,10 ^b € [1,77 € ^c ; 120,99 ^d]
	PZN 04939412 DETIMEDAC 500 mg Pulver (1 St.): 112,43 ^a €	75,32 ^b € [1,77 € ^c ; 35,34 ^d]
Dacarbazin (Monotherapie) 17 Anwendungen	PZN 04613627 DETIMEDAC 200 mg Pulver (10 St.): 415,86 ^a €	293,10 ^b € [1,77 € ^c ; 120,99 ^d]
	PZN 04939412 DETIMEDAC 500 mg Pulver (1 St.): 112,43 ^a €	75,32 ^b € [1,77 € ^c ; 35,34 ^d]
	PZN 04939429 DETIMEDAC 1000 mg Pulver (1 St.): 213,57 ^a €	135,20 ^b € [1,77 € ^c ; 76,60 ^d]
Ipilimumab (Monotherapie)	PZN 08869134 YERVOY 5 mg/ml Konzentrat (10 ml): 3.489,20 ^a €	3.291,45 ^b € [1,77 € ^c ; 195,98 ^d]
	PZN 08869140 YERVOY 5 mg/ml Konzentrat (40 ml): 13.783,94 ^a €	12.998,26 ^b € [1,77 € ^c ; 783,91 ^d]
Ipilimumab	PZN 08869134 YERVOY 5 mg/ml Konzentrat (10 ml): 3.489,20 ^a €	3.291,45 ^b € [1,77 € ^c ; 195,98 ^d]
	PZN 08869140 YERVOY 5 mg/ml Konzentrat (40 ml): 13.783,94 ^a €	12.998,26 ^b € [1,77 € ^c ; 783,91 ^d]
in Kombination mit Nivolumab (Erstbehandlung)	PZN 11024601 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (4 ml): 523,35 ^a €	493,23 ^b € [1,77 € ^c ; 28,35 ^d]
Nivolumab (Folgebehandlung) 20 Anwendungen	PZN 11024601 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (4 ml): 523,35 ^a €	493,23 ^b € [1,77 € ^c ; 28,35 ^d]
	PZN 11024618 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (10 ml): 1.291,47 ^a €	1.218,82 ^b € [1,77 € ^c ; 70,88 ^d]

Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nivolumab (Folgebehandlung) 10 Anwendungen	PZN 11024601 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (4 ml): 523,35 ^a €	493,23 ^b € [1,77 € ^c ; 28,35 ^d]
	PZN 11024618 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (10 ml): 1.291,47 ^a €	1.218,82 ^b € [1,77 € ^c ; 70,88 ^d]
Nivolumab (Monotherapie) 26 Anwendungen	PZN 11024601 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (4 ml): 523,35 ^a €	493,23 ^b € [1,77 € ^c ; 28,35 ^d]
	PZN 11024618 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (10 ml): 1.291,47 ^a €	1.218,82 ^b € [1,77 € ^c ; 70,88 ^d]
Nivolumab (Monotherapie) 13 Anwendungen	PZN 11024601 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (4 ml): 523,35 ^a €	493,23 ^b € [1,77 € ^c ; 28,35 ^d]
	PZN 11024618 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (10 ml): 1.291,47 ^a €	1.218,82 ^b € [1,77 € ^c ; 70,88 ^d]
Pembrolizumab (Monotherapie) 17 Anwendungen	PZN 10749897 KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat 100mg/4ml: 3.037,30 ^a €	2.865,36 ^b € [1,77 € ^c ; 170,17 ^d]
Pembrolizumab (Monotherapie) 8 Anwendungen	PZN 10749897 KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat 100mg/4ml: 3.037,30 ^a €	2.865,36 ^b € [1,77 € ^c ; 170,17 ^d]
Trametinib (Monotherapie)	PZN 16632937 MEKINIST 2,0 mg Filmtabletten (30 St.): 4367,18 ^a €	4.365,41 ^b € [1,77 € ^c ; 0,00 ^d]
Vemurafenib (Monotherapie)	PZN 02260219 ZELBORAF 240 mg Filmtabletten (56 St.): 1.492,30 ^a €	1.408,53 ^b € [1,77 € ^c ; 82,00 ^d]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; St.: Stück. a: Angegeben ist der Apothekenverkaufspreis für die jeweilige Packung (gekennzeichnet durch die Pharmazentralnummer). b: Angegeben sind die tatsächlichen Ausgaben für die GKV. Diese ergeben sich aus dem Apothekenverkaufspreis abzüglich des Apothekenrabatt und dem Herstellerabschlag. c: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V. d: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-11 zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe online (Datenstand 15.04.2022) entnommen (Lauer-Fischer GmbH, 2022).

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte vom Apothekenverkaufspreis (AVP) beinhalten den Apothekenrabatt (AR) nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € und den Herstellerabschlag (HA) in Höhe von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V.

Angaben zu den Kosten von Tebentafusp (Kimmtrak®)

Ausgehend von den 163 Tagen der medianen Behandlungsdauer aus der Studie IMCgp100-202 liegt die durchschnittliche Behandlungszeit bei 23 Wochen. In Woche 1 werden 20 µg, in Woche 2 werden 30 µg und in Woche 3 werden 68 µg verabreicht. Ab der vierten bis zur dreiundzwanzigsten Woche werden jeweils 68 µg verabreicht. Dies ergibt in Summe 1.478 µg pro Behandlungsjahr. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 23 Durchstechflaschen à 100 µg pro Behandlungsjahr und entspricht 23 Packungen mit jeweils 1 Stück (Immunocore Ltd., 2021).

Tebentafusp ist in einer Packungsgröße auf dem deutschen Markt verfügbar:

- Der AVP für Tebentafusp (Kimmtrak®) 200 µg/ml, 1 Stück (PZN 17928781) beträgt 16.315,30 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 928,48 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 15.385,05 €.

Angaben zu den Kosten von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Mektovi® bei zweimal täglich 45 mg (3 Tabletten zu 15 mg) im Abstand von etwa 12 Stunden, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 90 mg. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 2.190 Filmtabletten à 15 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 12 Packungen mit jeweils 168 Stück und 3 Packungen mit jeweils 84 Stück. (Pierre Fabre Médicament, 2018)

- Der AVP für Binimetinib (Mektovi®) 15 mg Filmtabletten, 168 Stück (PZN 14439679) beträgt 3.061,32 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 171,54 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 2.888,01 €.
- Der AVP für Binimetinib (Mektovi®) 15 mg Filmtabletten, 84 Stück (PZN 14275947) beträgt 1.559,46 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 85,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.471,92 €.

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Braftovi® bei einmal täglich 450 mg (6 Hartkapseln zu 75 mg) in Kombination mit Binimetinib. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 2.190 Filmtabletten à 75 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 12 Packungen mit jeweils 168 Stück und 3 Packungen mit jeweils 84 Stück. (Pierre Fabre Médicament, 2019)

- Der AVP für Encorafenib (Braftovi®) 75 mg Hartkapseln, 168 Stück (PZN 16530579) beträgt 6.234,89 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht (HA beträgt 0,00 €). Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 6.233,12 €.

- Der AVP für Encorafenib (Braftovi[®]) 75 mg Hartkapseln, 42 Stück (PZN 16530562) beträgt 1.601,86 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht (HA beträgt 0,00 €). Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.600,09 €.

Angaben zu den Kosten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Cotellic[®] bei einmal täglich 60 mg (3 Tabletten zu je 20 mg). Es wird empfohlen, jede Dosis Cobimetinib an 21 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich zu verabreichen (Tag 1 bis Tag 21 – Behandlungsphase); gefolgt von einer 7-tägigen Pause (Tag 22 bis Tag 28 – Behandlungspause). Jeder weitere Behandlungszyklus mit Cotellic[®] sollte nach Ende der 7-tägigen Behandlungspause beginnen. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 819 Filmtabletten à 20 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 56 Stück. (Roche Pharma AG, 2021)

- Der AVP für Cobimetinib (Cotellic[®]) 20 mg Filmtabletten, 63 Stück (PZN 17380366) beträgt 5.817,79 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 328,97 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 5.487,05 €.

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Zelboraf[®] in Kombination mit Cobimetinib bei zweimal täglich 960 mg (4 Tabletten à 240 mg) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg). Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 2.920 Filmtabletten à 240 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 53 Packungen mit jeweils 63 Stück. (Roche Registration GmbH, 2021)

- Der AVP für Vemurafenib (Zelboraf[®]) 240 mg Filmtabletten, 56 Stück (PZN 02260219) beträgt 1.492,30 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 82,00 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.408,53 €.

Angaben zu den Kosten von Dabrafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Tafinlar[®] in der Monotherapie bei zweimal täglich 150 mg (zwei 75-mg-Kapseln) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 1.460 Hartkapseln à 75 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 120 Stück. (Novartis Pharma GmbH, 2021)

- Der AVP für Dabrafenib (Tafinlar[®]) 75 mg Hartkapseln, 120 Stück (PZN 12639227) beträgt 5.831,75 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht (HA beträgt 0,00 €). Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 5.829,98 €.

Angaben zu den Kosten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Dabrafenib in der Kombinationstherapie bei zweimal täglich 150 mg (zwei 75-mg-Kapseln) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 1.460 Hartkapseln à 75 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 120 Stück. (Novartis Pharma GmbH, 2021)

- Der AVP für Dabrafenib (Tafinlar®) 75 mg Hartkapseln, 120 Stück (PZN 12639227) beträgt 5.831,75 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht (HA beträgt 0,00 €). Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 5.829,98 €.

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Trametinib, in der Kombination mit Dabrafenib, bei einmal täglich 2 mg. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 365 Filmtabletten à 2 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 30 Stück. (Novartis Europharm Limited, 2021)

- Der AVP für Trametinib (Mekinist®) 2,0 mg Filmtabletten, 30 Stück (PZN 16632937) beträgt 4.367,18 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht (HA beträgt 0,00 €). Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 4.365,41 €.

Angaben zu den Kosten von Dacarbazin

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Detimedac® als Monotherapie in Dosen von 200 – 250 mg/m² Körperoberfläche pro Tag als intravenöse Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen zu vergeben (Dosierung 1). Alternativ können auch 850 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 und danach alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben werden (Dosierung 2). Dies ergibt in Summe bei einer Dosierung von 200 bis 250 mg/m² einen Verbrauch von 380 – 475 mg pro Gabe und bei einer Dosierung von 850 mg/m² 1615 mg pro Gabe. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei einer Dosierung von 200 bis 250 mg/m² ein Verbrauch von 32.300 bis 40.375 mg. Dies entspricht 170 Durchstechflaschen à 200 mg bis 85 Durchstechflaschen à 500 mg. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei einer Dosierung von 850 mg/m² ein Verbrauch von 27.455 mg. Dies entspricht einer Menge von 17 Durchstechflaschen à 200 mg, 17 Durchstechflaschen à 500 mg und 17 Durchstechflaschen à 1.000 mg. (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a)

- Dosierung 1 (85 Anwendungen):
- Der AVP für Dacarbazin (Detimedac®) 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück (PZN 04613627) beträgt 415,86 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 120,99 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 293,10 €.
- Der AVP für Dacarbazin (Detimedac®) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück (PZN 04939412) beträgt 112,43 €. Von diesem AVP wird der

AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 35,34 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 75,32 €.

- Dosierung 2 (17 Anwendungen):
- Der AVP für Dacarbazin (Detimedac®) 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück (PZN 04613627) beträgt 415,86 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 120,99 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 293,10 €.
- Der AVP für Dacarbazin (Detimedac®) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück (PZN 04939412) beträgt 112,43 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 35,34 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 75,32 €.
- Der AVP für Dacarbazin (Detimedac®) 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück (PZN 04939429) beträgt 213,57 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 76,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 135,20 €.

Der durchschnittliche Verbrauch von Dacarbazin wird nach der Körperoberfläche patientenindividuell in Anlehnung an die Formel von Dubois und Dubois [$\text{Körpergewicht (in kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (in cm)}^{0,725} \times 0,007184$] berechnet (Du Bois und Du Bois, 1989). Zur Ermittlung der durchschnittlichen Körpergröße (172 cm) und des Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018). Basierend auf diesen Maßzahlen ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von gerundet 1,90 m².

Angaben zu den Kosten von Ipilimumab

Yervoy® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Entsprechend der Fachinformation liegt das empfohlene Induktionsregime für Yervoy® bei 3 mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Dies ergibt einen Verbrauch von 231 mg pro Gabe. Pro Behandlungsjahr ergibt sich ein Verbrauch von 924 mg. Dies entspricht einer Menge von 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 200 mg. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a)

- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy®) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 08869134) beträgt 3.489,20 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 195,98 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 3.291,45 €.
- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy®) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 40 ml, (PZN 08869140) beträgt 13.783,94 €. Von diesem AVP wird

der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 783,91 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 12.998,26 €.

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018).

Angaben zu den Kosten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Yervoy® und Opvido® sind Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Entsprechend der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 3 mg/kg Ipilimumab in Kombination mit 1 mg/kg Nivolumab (Erstbehandlung), die alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen intravenös infundiert werden. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 231 mg Ipilimumab und einen Verbrauch von 77 mg Nivolumab pro Behandlungsjahr. Anschließend folgt eine zweite Phase (Folgebehandlung), in welcher Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen intravenös infundiert wird. In der Monotherapie-Phase sollte die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle 2 Wochen gegeben werden, oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 480 mg alle 4 Wochen gegeben werden.

Für die Erstbehandlung liegt der Jahresverbrauch von Ipilimumab bei 924 mg, dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 200 mg und der Jahresverbrauch von Nivolumab bei 308 mg, dies entspricht 8 Durchstechflaschen à 40 mg. Für die Folgebehandlung, in welcher Nivolumab als Monotherapie vergeben wird, liegt der Jahresverbrauch bei beiden Behandlungsalternativen bei 4.800 mg, dies entspricht einer Menge von jeweils 20 Durchstechflaschen à 40 mg und 40 Durchstechflaschen à 100 mg. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b)

- Erstbehandlung (4 Anwendungen):
- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy®) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 08869134) beträgt 3.489,20 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 195,98 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 3.291,45 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,35 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 28,35 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 493,23 €.

- Folgebehandlung (20 Anwendungen):
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,35 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 28,35 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 493,23 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,47 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 70,88 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.218,82 €.
- Folgebehandlung (10 Anwendungen):
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,35 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 28,35 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 493,23 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,47 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 70,88 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.218,82 €.

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018).

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Opvido® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Die empfohlene Dosis Opvido® beträgt 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen pro Gabe. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei beiden Behandlungsmodi jeweils ein Verbrauch von 6.240 mg. Dies entspricht einer Menge von 26 Durchstechflaschen à 40 mg und 52 Durchstechflaschen à 100 mg. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b)

- Dosierung 1 (26 Anwendungen):
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,35 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 28,35 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 493,23 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,47 €. Von diesem AVP wird

der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 70,88 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.218,82 €.

- Dosierung 2 (13 Anwendungen):
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,35 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 28,35 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 493,23 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,47 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 70,88 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.218,82 €.

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018).

Angaben zu den Kosten von Pembrolizumab

Keytruda® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die empfohlene Dosis von Keytruda® beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen pro Anwendung, als intravenöse Gabe über 30 Minuten. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei der Gabe von 200 mg alle 3 Wochen eine Summe von 3.400 mg, was einer Menge von 34 Durchstechflaschen à 100 mg entspricht und bei der Gabe von 400 mg alle 6 Wochen eine Summe von 3.200 mg, was einer Menge von 32 Durchstechflaschen à 100 mg entspricht. (Merck Sharp & Dohme B. V, 2022)

- Dosierung 1 (17 Anwendungen):
- Der AVP für Pembrolizumab (Keytruda®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 100 mg/4 ml, (PZN 10749897) beträgt 3.037,30 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 170,17 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 2.865,36 €.
- Dosierung 2 (8 Anwendungen):
- Der AVP für Pembrolizumab (Keytruda®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 100 mg/4 ml, (PZN 10749897) beträgt 3.037,30 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 170,17 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 2.865,36 €.

Angaben zu den Kosten von Trametinib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Mekinist[®], in der Kombination mit Dabrafenib, bei einmal täglich 2 mg. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 365 Filmtabletten à 2 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 30 Stück. (Novartis Europharm Limited, 2021)

- Der AVP für Trametinib (Mekinist[®]) 2,0 mg Filmtabletten, 30 Stück (PZN 16632937) beträgt 4.367,18 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht (HA beträgt 0,00 €). Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 4.365,41 €.

Angaben zu den Kosten von Vemurafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Zelboraf[®] bei zweimal täglich 960 mg (4 Tabletten à 240 mg) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg). Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 2.920 Filmtabletten à 240 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 53 Packungen mit jeweils 56 Stück. (Roche Registration GmbH, 2021)

- Der AVP für Vemurafenib (Zelboraf[®]) 240 mg Filmtabletten, 56 Stück (PZN 02260219) beträgt 1.492,30 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 82,00 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.408,53 €.

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 3-12 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel (Europäische Kommission, 2022) und zweckmäßige Vergleichstherapie (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021))

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				
Tebentafusp (Kimmtrak®)	HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	Bestimmung des Genotyps	einmalig	einmalig
		Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten drei Verabreichungen	3 x (je 24 h)	3 x (je 24h)
		Infusionsgabe vor Verabreichung	20 x	20 x
		Vitalzeichenüberwachung für 4 Stunden bei den ersten drei Verabreichungen, 60 Minuten nach Verabreichung in den ersten drei Monaten, danach 30 Minuten für alle weiteren Verabreichungen	100 x	100 x

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Binimetinib in Kombination mit	Mektovi in Kombination mit	Kontrolle Serum-Kreatinin	6 x	6 x
Encorafenib	Bravtovi ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	Prokto-/Rektoskopische Untersuchungen	3 x	3 x
		bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung: Kontrolle Leberwerte	12 x	12 x
Cobimetinib in Kombination mit	Cotellic wird in Kombination mit Zelboraf angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	Echokardiographie des Herzens	5 x	5 x
		Untersuchung auf Sehstörungen	14 x	14 x
Vemurafenib		Prokto-/Rektoskopische Untersuchungen	2 x	2 x
		Kontrolle Leberwerte	12 x	12 x
		Kontrolle Serum-Kreatinin	12 x	12 x
Dabrafenib (Monotherapie)	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	Kontrolle Serum-Kreatinin	12 x	12 x
		Prokto-/Rektoskopische Untersuchungen	2 x	2 x

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Tafinlar in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	Kontrolle Serum-Kreatinin Prokto-/Rektoskopische Untersuchungen Echokardiographie des Herzens Kontrolle Leberwerte	12 x 2 x 4 x 6 x	12 x 2 x 4 x 6 x
Dacarbazin (Monotherapie)	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.	Kontrolle Leberwerte	12 x	12 x
Ipilimumab (Monotherapie)	Yervoy ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen indiziert.	Kontrolle Serum-Kreatinin Kontrolle Leberwerte Kontrolle Schilddrüsenwerte	4 x 4 x 4 x	4 x 4 x 4 x
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Erstbehandlung) Nivolumab (Folgebehandlung)	Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	Kontrolle Serum-Kreatinin Kontrolle Leberwerte Kontrolle Schilddrüsenwerte	13 x 13 x 13 x	13 x 13 x 13 x

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nivolumab (Monotherapie)	Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.	Kontrolle Serum-Kreatinin Kontrolle Leberwerte Kontrolle Schilddrüsenwerte	13 x 13 x 13 x	13 x 13 x 13 x
Pembrolizumab (Monotherapie)	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.	Kontrolle Serum-Kreatinin Kontrolle Leberwerte Kontrolle Schilddrüsenwerte	13 x 13 x 13 x	13 x 13 x 13 x

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Trametinib (Monotherapie)	Mekinist ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	Echokardiographie des Herzens	4 x	4 x
		Kontrolle Leberwerte	6 x	6 x
Vemurafenib (Monotherapie)	Zelboraf ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.	Prokto-/Rektoskopische Untersuchungen	2 x	2 x
		Kontrolle Leberwerte	12 x	12 x
		Kontrolle Serum-Kreatinin	12 x	12 x
*Der erforderliche stationäre Aufenthalt kann patientenindividuell variieren. BRAF: Proto-Onkogen B-Raf; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Tebentafusp (Kimmtrak®)

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Tebentafusp bei 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich. Die Behandlung mit Tebentafusp sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt (Europäische Kommission, 2022). Ausgehend von den 163 Tagen der medianen Behandlungsdauer aus der Studie IMCgp100-202 liegt die durchschnittliche Behandlungszeit bei 23 Wochen.

Gemäß der Fachinformation werden folgende diagnostische und therapeutische Maßnahmen im Rahmen der Verabreichung von Tebentafusp empfohlen (Europäische Kommission, 2022):

- Patienten, die mit Tebentafusp behandelt werden, müssen einen HLA-A*02:01-Genotyp aufweisen. Dieser Genotyp muss im Vorfeld der Behandlung durch einen validierten HLA-Genotypisierungssassay bestimmt worden sein.

Hieraus ergeben sich zusätzliche GKV-Leistungen, da der Gentest nicht regelhaft bei Patienten mit Aderhautmelanom durchgeführt wird. Daher fällt die serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C (GOP 32935) einmal im Krankheitsfall an.

- Die ersten drei Dosen KIMMTRAK sind in einem stationären Umfeld zu verabreichen, mit Überwachung auf Anzeichen und Symptome des CRS über Nacht für mindestens 16 Stunden. Vitalzeichen sind vor Dosisgabe und danach mindestens alle 4 Stunden bis zum Abklingen der Symptome zu überwachen. Sofern klinisch angezeigt, ist eine häufigere Überwachung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts vorzunehmen.

Hieraus ergeben sich zusätzliche GKV-Leistungen: Es fallen die mittels DRG C65Z „Bösartige Neubildungen des Auges“ (ausgelöst durch die ICD C69.3 „Bösartige Neubildung: Chorioidea“ mit einer Verweildauer von jeweils 1 Tag) entstehenden Kosten dreimal pro Patient und Jahr an.

- Zur Minimierung des Risikos einer mit dem CRS assoziierten Hypotonie ist auf Grundlage der klinischen Bewertung und des Volumenstatus des Patienten vor Beginn der Tebentafusp-Infusion diese Flüssigkeit intravenös zu verabreichen.

Hieraus ergeben sich zusätzliche GKV-Leistungen für die ambulant stattfindenden Verabreichungen von Tebentafusp nach den ersten drei Verabreichungen im stationären Setting. Die GOP 02100 für die Verabreichung einer Infusion fällt insgesamt 20-mal pro Patient und Jahr an.

- Wenn während einer der ersten drei Tebentafusp-Infusionen bei Patienten eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sind die Patienten bei den darauffolgenden drei Infusionen mindestens 4 Stunden lang jeweils stündlich in einem ambulanten Umfeld zu kontrollieren.
- Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten zu beobachten. Patienten, die mindestens 3 Monate lang ambulant mit Tebentafusp behandelt wurden, ohne dass es zu Unterbrechungen kam, die länger als 2 Wochen dauerten, kann die ambulante Kontrolle anschließender Dosierungen nach jeder Infusion auf ein Minimum von 30 Minuten verringert werden.

Für die Überwachung der Patienten entstehen weitere zusätzliche GKV-Leistungen. Die GOP 05340 für die Überwachung der Vitalfunktionen ist je vollendeter 15 Minuten abrechenbar. Aus den vorgenannten Angaben der benötigten Überwachungszeit ergibt sich für die ersten drei ambulanten Verabreichungen 48-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 16 x 15 Minuten). Für die folgenden 9 ambulanten Verabreichungen innerhalb der ersten drei Monate ergibt sich 36-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 4 x 15 Minuten). Für die verbleibenden 8 Verabreichungen ergibt sich 16-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 2 x 15 Minuten). Insgesamt ergibt sich somit 100-mal die Abrechnung der GOP 05340 pro Patient und Jahr.

- Bei Folgedosen sind Patienten nach der Behandlung engmaschig zu überwachen, um Anzeichen und Symptome des CRS zeitnah zu erkennen.
- Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten drei Tebentafusp-Infusionen auf und nahmen mit der Zeit an Schwere und Häufigkeit ab. Die meisten Symptome klangen ohne Gabe von systemischen Kortikosteroiden und ohne Langzeitfolgen ab. Akute Hautreaktionen können mit Antihistaminika und topischen Kortikosteroiden behandelt werden. Bei anhaltenden oder schweren Symptomen ist die Anwendung systemischer Steroide zu erwägen.

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an, da die Mehrzahl der genannten Nebenwirkungen im Rahmen der ersten drei Verabreichungen zu erwarten ist, welche im stationären Setting erfolgen. Die Kosten hierfür werden bereits durch die weiter oben genannte DRG abgedeckt.

- Bei allen Patienten sollte vor der Behandlung mit Tebentafusp und nach Beginn der Behandlung innerhalb der ersten 3 Wochen und danach je nach klinischer Indikation ein Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet werden.

Die Standard-EKG-Aufzeichnung ist Bestandteil der Grundpauschale und kann nicht gesondert in Rechnung gestellt werden.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Binimetinib bei zweimal täglich 45 mg (3 Tabletten zu 15 mg) im Abstand von etwa 12 Stunden, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 90 mg. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Pierre Fabre Médicament, 2018)

Gemäß der Fachinformation zu Binimetinib werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Überwachung der Creatinkinase (CK) - und Kreatininwerte, monatlich während der ersten sechs Monate.
- Messung (zu Beginn), Überwachung (im Verlauf) und Kontrolle des Blutdrucks mit einer antihypertensiven Standardtherapie (bei Bedarf).
- Vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs, CT-Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen.

- Dermatologische Beurteilungen vor Einleitung der Behandlung und alle 2 Monate während der Behandlung.

Die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (Gebührenordnungsposition, GOP 12220) fällt nicht speziell an, da ohnehin regelmäßig eine Untersuchung auf Tumormarker stattfinden sollte. Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der ersten sechs Monate der Therapie fällt die GOP 32066 an. Die Blutdruckbestimmung ist Bestandteil der Grundpauschale und kann nicht gesondert in Rechnung gestellt werden.

Das Thorax-Abdomen-CT wird regelmäßig im Rahmen der Behandlung / Nachsorge bei Patienten mit malignem Melanom durchgeführt, unabhängig von der Art der Therapie, und ist daher nicht als gesondert aufgeführt.

Der rektale Untersuchungskomplex fällt insgesamt dreimal an (GOP 03331), ebenso die gynäkologische Grundversorgung (GOP 08220). Letztere ist nicht explizit gefordert, außerdem ist eine regelmäßige gynäkologische Vorsorgeuntersuchung unabhängig von einer adjuvanten Melanom-Therapie für die Patientinnen im entsprechenden Alter angezeigt. Daher wurde diese nicht zusätzlich berücksichtigt.

Dermatologische Untersuchungen auf Hautläsionen im Allgemeinen sowie neue primäre maligne Neoplasien, wie kutane Plattenepithelkarzinome oder (Zweit-)Melanome sind Bestandteil der Zusatzpauschale für die Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie (10345) und werden nicht gesondert abgerechnet.

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Encorafenib bei einmal täglich 450 mg (6 Hartkapseln zu 75 mg) in Kombination mit Binimetinib. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Pierre Fabre Médicament, 2019)

Gemäß der Fachinformation zu Encorafenib werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung: engmaschige klinische Untersuchungen und Leberfunktionstests sowie EKG-Untersuchungen.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32069, 32070, 32071) zweimal pro Monat in den ersten 6 Monaten an. Die Standard-EKG-Aufzeichnung ist Bestandteil der Grundpauschale und kann nicht gesondert in Rechnung gestellt werden.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Cotellic® bei einmal täglich 60 mg (3 Tabletten zu je 20 mg). Es wird empfohlen, jede Dosis Cobimetinib an 21 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich zu verabreichen (Tag 1 bis Tag 21 – Behandlungsphase); gefolgt von einer 7-tägigen Pause (Tag 22 bis Tag 28 – Behandlungspause). Jeder weitere Behandlungszyklus mit Cotellic® sollte nach Ende der 7-tägigen Behandlungspause beginnen. Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 13 Zyklen pro Jahr angenommen. (Roche Pharma AG, 2021)

Gemäß der Fachinformation zu Cobimetinib werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Bei Patienten, die Cotellic erhielten, wurde ein Absinken der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ab Therapiebeginn berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von entsprechend unerwünschten Ereignissen betrug 4 Monate (1 bis 13 Monate). Die LVEF sollte vor Therapiebeginn bestimmt werden, um Ausgangswerte festzulegen; dann nach dem ersten Behandlungsmonat und mindestens alle 3 Monate oder wie klinisch indiziert bis zum Abbruch der Behandlung.

Somit ergibt sich für Cobimetinib die Notwendigkeit einer Echokardiographie des Herzens (GOP 33020) an fünf Tagen (vor Behandlungsbeginn, nach Monat 1, 4, 7 und 10) pro Patient und Jahr.

- Bei Patienten, die mit MEK-Inhibitoren, einschließlich Cotellic, behandelt wurden, wurden seröse Retinopathien (Flüssigkeitsansammlung unter den Netzhautschichten) beobachtet. Die meisten Ereignisse wurden als Chorioretinopathie oder als Netzhautablösung berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Ereignisse mit seröser Retinopathie betrug 1 Monat (Bereich: 0 bis 9 Monate). Die meisten in klinischen Studien beobachteten Ereignisse wurden durch Dosisreduktion oder Unterbrechung behoben oder auf Grad 1 (asymptomatisch) verbessert. Patienten müssen bei jedem Besuch auf Symptome von neuen oder verschlechterten Sehstörungen untersucht werden. Wenn Symptome einer neuen oder verschlechterten Sehstörung festgestellt werden, wird eine augenärztliche Untersuchung empfohlen.

Somit ergibt sich für Cobimetinib die Notwendigkeit einer Untersuchung auf Sehstörungen (GOP 06211) an 14 Tagen (einmal pro angebrochenem Zyklus) pro Patient und Jahr.

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib bei zweimal täglich 960 mg (4 Tabletten à 240 mg) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg). Die Behandlung mit Vemurafenib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt

werden. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Roche Registration GmbH, 2021)

Gemäß der Fachinformation zu Vemurafenib werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Vor einer Behandlung mit Vemurafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach einer Dosisänderung müssen bei allen Patienten das EKG und die Elektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden. Während der ersten drei Behandlungsmonate werden, insbesondere bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung, weitere Überwachungen monatlich empfohlen, danach alle drei Monate oder, je nach klinischer Indikation, öfter.

Die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (GOP 12220) fällt nicht speziell an, da ohnehin regelmäßig eine Untersuchung auf Tumormarker stattfinden sollte. Die Standard-EKG-Aufzeichnung ist Bestandteil der Grundpauschale und kann nicht gesondert in Rechnung gestellt werden.

- Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Therapie eine dermatologische Untersuchung durchzuführen und sie im Verlauf der Behandlung routinemäßig zu überwachen. Jede verdächtige Hautläsion soll operativ entfernt, zur dermatopathologischen Untersuchung eingeschickt und nach lokalem Pflegestandard behandelt werden. Der verschreibende Arzt soll den Patienten während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung monatlich auf ein kutanes Plattenepithelkarzinom hin untersuchen.

Dermatologische Untersuchungen auf Hautläsionen im Allgemeinen sowie neue primäre maligne Neoplasien, wie kutane Plattenepithelkarzinome oder (Zweit-)Melanome sind Bestandteil der Zusatzpauschale für die Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie (10345) und werden nicht gesondert abgerechnet.

- Patienten sollen vor Behandlungsbeginn und alle 3 Monate im Verlauf der Behandlung einer Kopf- und Halsuntersuchung unterzogen werden, die mindestens eine visuelle Überprüfung der Mundschleimhaut und das Abtasten der Lymphknoten beinhaltet. Außerdem soll bei den Patienten vor der Behandlung und alle 6 Monate im Verlauf der Behandlung eine Computertomographie (CT) des Thorax durchgeführt werden.

Das Thorax-Abdomen-CT wird regelmäßig im Rahmen der Behandlung / Nachsorge bei Patienten mit malignem Melanom durchgeführt, unabhängig von der Art der Therapie, und ist daher nicht als gesondert aufgeführt.

- Anale Untersuchungen und Untersuchungen des Beckens (bei Frauen) werden vor und bei Beendigung der Behandlung oder wenn klinisch indiziert empfohlen.

Der rektale Untersuchungskomplex fällt insgesamt zweimal an (GOP 03331), ebenso die gynäkologische Grundversorgung (GOP 08220). Letztere ist nicht explizit gefordert, außerdem ist eine regelmäßige gynäkologische Vorsorgeuntersuchung unabhängig von einer adjuvanten Melanom-Therapie für die Patientinnen im entsprechenden Alter angezeigt. Daher wurde diese nicht zusätzlich berücksichtigt.

- Leberenzyme (Transaminasen und alkalische Phosphatase) und Bilirubin sollen vor Behandlungsbeginn gemessen und während der Behandlung jeden Monat, oder je nach klinischer Indikation, überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32058, 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

- Die Serum-Kreatininwerte sollen vor Behandlungsbeginn gemessen und während der Behandlung, je nach klinischer Indikation, überwacht werden.

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Dabrafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Dabrafenib in der Monotherapie bei zweimal täglich 150 mg (zwei 75-mg-Kapseln) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Novartis Pharma GmbH, 2021)

Gemäß der Fachinformation zu Dabrafenib werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung der kutanen Plattenepithelkarzinome durchzuführen.

Dermatologische Untersuchungen auf Hautläsionen im Allgemeinen sowie neue primäre maligne Neoplasien, wie kutane Plattenepithelkarzinome oder (Zweit-)Melanome sind Bestandteil der Zusatzpauschale für die Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie (10345) und werden nicht gesondert abgerechnet.

- Vor Beginn der Behandlung sollte bei den Patienten eine Untersuchung des Kopf- und Halsbereichs durchgeführt werden mit visueller Begutachtung der Mundschleimhaut und Palpation der Lymphknoten als minimale Maßnahme, sowie eine CT-Aufnahme des Thorax/des Abdomens. Während der Behandlung sollten die Patienten wie klinisch geboten überwacht werden, einschließlich Untersuchungen des Kopf- und Halsbereichs

alle 3 Monate und CT-Aufnahmen des Thorax/des Abdomens alle 6 Monate. Rektale Untersuchungen und Untersuchungen des Beckens werden vor Beginn und am Ende der Behandlung empfohlen, oder wie klinisch indiziert. Das große Blutbild sowie Blutchemie sollten wie klinisch indiziert bestimmt werden.

Das Thorax-Abdomen-CT wird regelmäßig im Rahmen der Behandlung / Nachsorge bei Patienten mit malignem Melanom durchgeführt, unabhängig von der Art der Therapie, und ist daher nicht als gesondert aufgeführt. Der rektale Untersuchungskomplex fällt insgesamt zweimal an (GOP 03331), ebenso die gynäkologische Grundversorgung (GOP 08220). Letztere ist nicht explizit gefordert, außerdem ist eine regelmäßige gynäkologische Vorsorgeuntersuchung unabhängig von einer adjuvanten Melanom-Therapie für die Patientinnen im entsprechenden Alter angezeigt. Daher wurde diese nicht zusätzlich berücksichtigt. Die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (GOP 12220) fällt nicht speziell an, da ohnehin regelmäßig eine Untersuchung auf Tumormarker stattfinden sollte.

- Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden.

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Gemäß der Fachinformation zu Dabrafenib werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung der kutanen Plattenepithelkarzinome durchzuführen.

Dermatologische Untersuchungen auf Hautläsionen im Allgemeinen sowie neue primäre maligne Neoplasien, wie kutane Plattenepithelkarzinome oder (Zweit-)Melanome sind Bestandteil der Zusatzpauschale für die Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie (10345) und werden nicht gesondert abgerechnet.

- Vor Beginn der Behandlung sollte bei den Patienten eine Untersuchung des Kopf- und Halsbereichs durchgeführt werden mit visueller Begutachtung der Mundschleimhaut und Palpation der Lymphknoten als minimale Maßnahme, sowie eine CT-Aufnahme des Thorax/des Abdomens. Während der Behandlung sollten die Patienten wie klinisch geboten überwacht werden, einschließlich Untersuchungen des Kopf- und Halsbereichs alle 3 Monate und CT-Aufnahmen des Thorax/des Abdomens alle 6 Monate. Rektale Untersuchungen und Untersuchungen des Beckens werden vor Beginn und am Ende der

Behandlung empfohlen, oder wie klinisch indiziert. Das große Blutbild sowie Blutchemie sollten wie klinisch indiziert bestimmt werden.

Das Thorax-Abdomen-CT wird regelmäßig im Rahmen der Behandlung / Nachsorge bei Patienten mit malignem Melanom durchgeführt, unabhängig von der Art der Therapie, und ist daher nicht als gesondert aufgeführt. Der rektale Untersuchungskomplex fällt insgesamt zweimal an (GOP 03331), ebenso die gynäkologische Grundversorgung (GOP 08220). Letztere ist nicht explizit gefordert, außerdem ist eine regelmäßige gynäkologische Vorsorgeuntersuchung unabhängig von einer adjuvanten Melanom-Therapie für die Patientinnen im entsprechenden Alter angezeigt. Daher wurde diese nicht zusätzlich berücksichtigt. Die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (GOP 12220) fällt nicht speziell an, da ohnehin regelmäßig eine Untersuchung auf Tumormarker stattfinden sollte.

- Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden.

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

- Es wird empfohlen, bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten, nach Beginn der Behandlung mit Trametinib die Leberfunktion alle vier Wochen für 6 Monate zu kontrollieren.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der ersten 6 Monate der Behandlung an.

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Trametinib, in der Kombination mit Dabrafenib, bei einmal täglich 2 mg. In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden, außer bei Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 365 Zyklen pro Jahr angenommen. (Novartis Europharm Limited, 2021)

Gemäß der Fachinformation zu Trametinib werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Die LVEF sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Trametinib-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefähr 3-monatigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden.

Die LVEF wird mittels Echokardiographie des Herzens bestimmt (GOP 33020) und fällt je Sitzung an (insgesamt 4-mal pro Jahr).

- Der Blutdruck sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Trametinib gemessen und, soweit erforderlich, mittels Standardtherapie eingestellt werden.

Die Blutdruckbestimmung ist Bestandteil der Grundpauschale und kann nicht gesondert in Rechnung gestellt werden

- Es wird empfohlen, bei Patienten, die Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib erhalten, die Leberfunktion 6 Monate lang nach Beginn der Trametinib-Behandlung alle vier Wochen zu kontrollieren.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der ersten 6 Monate der Behandlung an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Dacarbazin

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Dacarbazin als Monotherapie in Dosen von 200 – 250 mg/m² Körperoberfläche pro Tag als intravenöse Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen zu geben. Alternativ können auch 850 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1 und danach alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben werden. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Bei metastasiertem, malignem Melanom ist die Dauer der Therapie von der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit abhängig. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 17 Zyklen pro Jahr angenommen. (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a)

Gemäß der Fachinformation zu Dacarbazin werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Aufgrund einer möglichen Knochenmarksuppression ist eine sorgfältige Überwachung der roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen notwendig.

Die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (GOP 12220) fällt nicht speziell an, da ohnehin regelmäßig eine Untersuchung auf Tumormarker stattfinden sollte.

- Der behandelnde Arzt muss während der Therapie die Möglichkeit einer seltenen, schwerwiegenden Komplikation einer Lebernekrose infolge des Verschlusses intrahepatischer Venen in Betracht ziehen. Der regelmäßigen Überwachung von Lebergröße, -funktion und des Blutbildes (insbesondere Eosinophile) kommt daher besondere Bedeutung zu.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Ipilimumab

Yervoy® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Entsprechend der Fachinformation liegt das empfohlene Induktionsregime für Yervoy® bei 3 mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Die Patienten sollten, sofern es die Verträglichkeit erlaubt, das gesamte Induktionsregime (4 Dosen) erhalten, unabhängig davon, ob neue Läsionen auftreten oder

bestehende Läsionen weiterwachsen. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 4 Zyklen angenommen. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a)

Gemäß der Fachinformation zu Ipilimumab werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Die Lebertransaminase- und Bilirubinwerte müssen vor Verabreichung jeder Ipilimumab-Dosis bewertet werden, da frühzeitige Veränderungen der Laborwerte auf eine beginnende immunvermittelte Hepatitis hinweisen können. Leberfunktionstest (LFT) -Erhöhungen können auch ohne klinische Symptome auftreten. Eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) oder des Gesamtbilirubins sollte untersucht werden, um andere Ursachen eines Leberschadens wie Infektionen, Tumorprogression oder Begleitmedikation auszuschließen, und bis zum Rückgang der Symptome beobachtet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32058, 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

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

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

- Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptomen von Endokrinopathien, Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist).

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen zur Überwachung der Schilddrüsenwerte (GOP 32101, 32320, 32321) monatlich für den gesamten Zeitraum der Behandlung an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Yervoy® und Opvido® sind Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Entsprechend der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 3 mg/kg Ipilimumab in Kombination mit 1 mg/kg Nivolumab, die alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen intravenös infundiert wird. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen intravenös infundiert wird.

Die Behandlung mit Yervoy® in Kombination mit Nivolumab sollte fortgesetzt werden, solange der klinische Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (oder bis zur maximalen Therapiedauer, soweit diese für eine Indikation festgelegt ist). Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von jeweils 4 Zyklen Yervoy® und Opvido®, gefolgt von 10 oder 20 Zyklen Yervoy® angenommen. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b)

Gemäß der Fachinformation zu Ipilimumab werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Die Lebertransaminase- und Bilirubinwerte müssen vor Verabreichung jeder Ipilimumab-Dosis bewertet werden, da frühzeitige Veränderungen der Laborwerte auf eine beginnende immunvermittelte Hepatitis hinweisen können. LFT-Erhöhlungen können auch ohne klinische Symptome auftreten. Eine Erhöhung der AST und ALT oder des Gesamtbilirubins sollte untersucht werden, um andere Ursachen eines Leberschadens wie Infektionen, Tumorprogression oder Begleitmedikation auszuschließen, und bis zum Rückgang der Symptome beobachtet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32058, 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

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

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

- Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptomen von Endokrinopathien, Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist).

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen zur Überwachung der Schilddrüsenwerte (GOP 32101, 32320, 32321) monatlich für den gesamten Zeitraum der Behandlung an.

Gemäß der Fachinformation zu Nivolumab werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen

- Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32058, 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

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

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

- 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).

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen zur Überwachung der Schilddrüsenwerte (GOP 32101, 32320, 32321) monatlich für den gesamten Zeitraum der Behandlung an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Nivolumab

Opvido® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Die empfohlene Dosis Opvido® beträgt 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen. Die Behandlung mit Opvido® sollte so lange fortgesetzt werden wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (oder bis zur maximalen Therapiedauer, soweit diese für eine Indikation festgelegt ist). Für die adjuvante Behandlung beträgt die maximale Behandlungsdauer mit Opvido® 12 Monate. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 13 oder 26 Zyklen angenommen. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b)

Gemäß der Fachinformation zu Nivolumab werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32058, 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

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

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

- 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).

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen zur Überwachung der Schilddrüsenwerte (GOP 32101, 32320, 32321) monatlich für den gesamten Zeitraum der Behandlung an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Pembrolizumab

Keytruda® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die empfohlene Dosis von Keytruda® beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten. Die Patienten sollten mit Keytruda® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte Keytruda® bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 8 oder 17 Zyklen pro Jahr angenommen. (Merck Sharp & Dohme B. V, 2022)

Gemäß der Fachinformation zu Pembrolizumab werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32058, 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

- Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden.

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

- Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen zur Überwachung der Schilddrüsenwerte (GOP 32101, 32320, 32321) monatlich für den gesamten Zeitraum der Behandlung an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Trametinib

Gemäß der Fachinformation zu Trametinib werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Die LVEF sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Trametinib-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefähr 3-monatigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden.

Die LVEF wird mittels Echokardiographie des Herzens bestimmt (GOP 33020) und fällt je Sitzung an (insgesamt 4-mal pro Jahr).

- Der Blutdruck sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Trametinib gemessen und, soweit erforderlich, mittels Standardtherapie eingestellt werden.

Die Blutdruckbestimmung ist Bestandteil der Grundpauschale und kann nicht gesondert in Rechnung gestellt werden.

- Es wird empfohlen, bei Patienten, die Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib erhalten, die Leberfunktion 6 Monate lang nach Beginn der Trametinib-Behandlung alle vier Wochen zu kontrollieren.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der ersten 6 Monate der Behandlung an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Vemurafenib

Gemäß der Fachinformation zu Vemurafenib werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen:

- Vor einer Behandlung mit Vemurafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach einer Dosisänderung müssen bei allen Patienten das EKG und die Elektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden. Während der ersten drei Behandlungsmonate werden, insbesondere bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung, weitere Überwachungen monatlich empfohlen, danach alle drei Monate oder, je nach klinischer Indikation, öfter.

Die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (GOP 12220) fällt nicht speziell an, da ohnehin regelmäßig eine Untersuchung auf Tumormarker stattfinden sollte. Die Standard-EKG-Aufzeichnung ist Bestandteil der Grundpauschale und kann nicht gesondert in Rechnung gestellt werden.

- Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Therapie eine dermatologische Untersuchung durchzuführen und sie im Verlauf der Behandlung routinemäßig zu überwachen. Jede verdächtige Hautläsion soll operativ entfernt, zur dermatopathologischen Untersuchung eingeschickt und nach lokalem Pflegestandard

behandelt werden. Der verschreibende Arzt soll den Patienten während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung monatlich auf ein kutanes Plattenepithelkarzinom hin untersuchen.

Dermatologische Untersuchungen auf Hautläsionen im Allgemeinen sowie neue primäre maligne Neoplasien, wie kutane Plattenepithelkarzinome oder (Zweit-)Melanome sind Bestandteil der Zusatzpauschale für die Behandlung und/oder Betreuung eines Patienten mit einer gesicherten onkologischen Erkrankung bei laufender onkologischer Therapie (10345) und werden nicht gesondert abgerechnet.

- Patienten sollen vor Behandlungsbeginn und alle 3 Monate im Verlauf der Behandlung einer Kopf- und Halsuntersuchung unterzogen werden, die mindestens eine visuelle Überprüfung der Mundschleimhaut und das Abtasten der Lymphknoten beinhaltet. Außerdem soll bei den Patienten vor der Behandlung und alle 6 Monate im Verlauf der Behandlung eine Computertomographie (CT) des Thorax durchgeführt werden.

Das Thorax-Abdomen-CT wird regelmäßig im Rahmen der Behandlung / Nachsorge bei Patienten mit malignem Melanom durchgeführt, unabhängig von der Art der Therapie, und ist daher nicht als gesondert aufgeführt.

- Anale Untersuchungen und Untersuchungen des Beckens (bei Frauen) werden vor und bei Beendigung der Behandlung oder wenn klinisch indiziert empfohlen.

Der rektale Untersuchungskomplex fällt insgesamt zweimal an (GOP 03331), ebenso die gynäkologische Grundversorgung (GOP 08220). Letztere ist nicht explizit gefordert, außerdem ist eine regelmäßige gynäkologische Vorsorgeuntersuchung unabhängig von einer adjuvanten Melanom-Therapie für die Patientinnen im entsprechenden Alter angezeigt. Daher wurde diese nicht zusätzlich berücksichtigt.

- Leberenzyme (Transaminasen und alkalische Phosphatase) und Bilirubin sollen vor Behandlungsbeginn gemessen und während der Behandlung jeden Monat, oder je nach klinischer Indikation, überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32058, 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

- Die Serum-Kreatininwerte sollen vor Behandlungsbeginn gemessen und während der Behandlung, je nach klinischer Indikation, überwacht werden.

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel – Tebentafusp	
Bestimmung des Genotyps	
GOP 19401: Grundpauschale tumorgenetische in-vitro-Diagnostik	16,34 €
GOP 19403: Laborgrundpauschale Tumorgenetik	43,15 €
GOP 19404: Aufarbeitung einer Gewebe- oder Organprobe	26,59 €
GOP 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 €
GOP 40100: Versandmaterial, Transport, Ergebnisübermittlung (Labor, Zytologie, Zyto- und Molekulargenetik)	2,60 €
Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten drei Verabreichungen*	
Diagnose (ICD-10-GM 2021): C69.3 Bösartige Neubildung: Chorioidea DRG: C65Z Bösartige Neubildungen des Auges Verweildauer: 1 Tag	1.255,05 €
Infusionsgabe vor Verabreichung	
GOP 02100: Infusion	7,55 €
Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Verabreichung	
GOP 05340: Überwachung der Vitalfunktionen	22,19 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Binimetinib in Kombination mit Encorafenib	
GOP 03331: Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex	10,59 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib	
GOP 06211: Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr (Augenärztliche Untersuchung)	13,18 €
GOP 03331: Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex	10,59 €
GOP 32058: Bilirubin gesamt	0,25 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
GOP 33020: Echokardiographie (M-Mode- und B-Mode-Verfahren)	27,60 €
Dabrafenib (Monotherapie)	
GOP 03331: Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex	10,59 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	
GOP 03331: Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex	10,59 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
GOP 33020: Echokardiographie (M-Mode- und B-Mode-Verfahren)	27,60 €
Dacarbazin	
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ipilimumab (Monotherapie)	
GOP 32058: Bilirubin gesamt	0,25 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
GOP 32101: TSH	3,00 €
GOP 32320: fT4	3,70 €
GOP 32321: fT3	3,70 €
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab	
GOP 32058: Bilirubin gesamt	0,25 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
GOP 32101: TSH	3,00 €
GOP 32320: fT4	3,70 €
GOP 32321: fT3	3,70 €
Nivolumab (Monotherapie)	
GOP 32058: Bilirubin gesamt	0,25 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
GOP 32101: TSH	3,00 €
GOP 32320: fT4	3,70 €
GOP 32321: fT3	3,70 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Pembrolizumab (Monotherapie)	
GOP 32058: Bilirubin gesamt	0,25 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
GOP 32101: TSH	3,00 €
GOP 32320: fT4	3,70 €
GOP 32321: fT3	3,70 €
Trametinib (Monotherapie)	
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
GOP 33020: Echokardiographie (M-Mode- und B-Mode-Verfahren)	27,60 €
Vemurafenib (Monotherapie)	
GOP 03331: Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex	10,59 €
GOP 32058: Bilirubin gesamt	0,25 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
*Der erforderliche stationäre Aufenthalt kann patientenindividuell variieren. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DRG: Diagnosis Related Group; fT3: freies Trijodthyronin; fT4: freies Thyroxin; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-13 stammen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) in der Fassung mit Wirkung vom 1. April 2022 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2022) sowie der Recherche im Webgrouper (DRG-Research Group, 2022) nach der zugehörigen DRG für Patienten mit Aderhautmelanom bei eintägiger stationärer Verweildauer.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: 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			
Tebentafusp (Kimmtrak®)	HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	Bestimmung des Genotyps	165,38 €
		Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten drei Verabreichungen*	3.765,15 €
		Infusionsgabe vor Verabreichung	151,00 €
		Vitalzeichen-überwachung bei ambulanter Verabreichung	2.219,00 €
		Summe	6.300,53 €

*Der erforderliche stationäre Aufenthalt kann patientenindividuell variieren.

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Binimetinib in Kombination mit Encorafenib	Mektovi in Kombination mit Braftovi ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	GOP 03331: Prokto- /Rektoskopischer Untersuchungskomplex	31,77 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	1,50 €
		GOP 32069: GOT (AST)	3,00 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	3,00 €
		GOP 32071: Gamma- GT	3,00 €
		Summe	42,27 €
Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib	Cotellic wird in Kombination mit Zelboraf angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	GOP 06211: Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr (Augenärztliche Untersuchung)	184,52 €
		GOP 03331: Prokto- /Rektoskopischer Untersuchungskomplex	21,18 €
		GOP 32058: Bilirubin gesamt	3,00 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	3,00 €
		GOP 32069: GOT (AST)	3,00 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	3,00 €
		GOP 32071: Gamma- GT	3,00 €
		GOP 33020: Echokardiographie (M- Mode- und B-Mode- Verfahren)	138,00 €
		Summe	358,70 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dabrafenib (Monotherapie)	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	GOP 03331: Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex	21,18 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	3,00 €
		Summe	24,18 €
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Tafinlar in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	GOP 03331: Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex	21,18 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	3,00 €
		GOP 32069: GOT (AST)	1,50 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	1,50 €
		GOP 32071: Gamma-GT	1,50 €
		GOP 33020: Echokardiographie (M-Mode- und B-Mode-Verfahren)	110,40 €
		Summe	139,08 €
Dacarbazin (Monotherapie)	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.	GOP 32069: GOT (AST)	3,00 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	3,00 €
		GOP 32071: Gamma-GT	3,00 €
		Summe	9,00 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ipilimumab (Monotherapie)	Yervoy ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen indiziert.	GOP 32058: Bilirubin gesamt	3,00 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	3,00 €
		GOP 32069: GOT (AST)	3,00 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	3,00 €
		GOP 32071: Gamma- GT	3,00 €
		GOP 32101: TSH	36,00 €
		GOP 32320: fT4	44,40 €
		GOP 32321: fT3	44,40 €
		Summe	139,80 €
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab	Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	GOP 32058: Bilirubin gesamt	3,25 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	3,25 €
		GOP 32069: GOT (AST)	3,25 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	3,25 €
		GOP 32071: Gamma- GT	3,25 €
		GOP 32101: TSH	39,00 €
		GOP 32320: fT4	48,10 €
		GOP 32321: fT3	48,10 €
		Summe	151,45 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nivolumab (Monotherapie)	Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.	GOP 32058: Bilirubin gesamt	3,25 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	3,25 €
		GOP 32069: GOT (AST)	3,25 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	3,25 €
		GOP 32071: Gamma- GT	3,25 €
		GOP 32101: TSH	39,00 €
		GOP 32320: fT4	48,10 €
		GOP 32321: fT3	48,10 €
		Summe	151,45 €
Pembrolizumab (Monotherapie)	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.	GOP 32058: Bilirubin gesamt	3,25 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	3,25 €
		GOP 32069: GOT (AST)	3,25 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	3,25 €
		GOP 32071: Gamma- GT	3,25 €
		GOP 32101: TSH	39,00 €
		GOP 32320: fT4	48,10 €
		GOP 32321: fT3	48,10 €
		Summe	151,45 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Trametinib (Monotherapie)	Mekinist ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	GOP 32069: GOT (AST)	1,50 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	1,50 €
		GOP 32071: Gamma- GT	1,50 €
		GOP 33020: Echokardiographie (M- Mode- und B-Mode- Verfahren)	110,40 €
		Summe	114,90 €
Vemurafenib (Monotherapie)	Zelboraf ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.	GOP 03331: Prokto- /Rektoskopischer Untersuchungskomplex	21,18 €
		GOP 32058: Bilirubin gesamt	3,00 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	3,00 €
		GOP 32069: GOT (AST)	3,00 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	3,00 €
		GOP 32071: Gamma- GT	3,00 €
		Summe	36,18 €
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BRAF: Proto-Onkogen B-Raf; fT3: freies Trijodthyronin; fT4: freies Thyroxin; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.			

Sonstige GKV-Leistungen

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf den aktuellen Fachinformationen für das zu bewertende Arzneimittel (Europäische Kommission, 2022) und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Art der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-15 dargestellt. Die Kosten werden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) (GKV-Spitzenverband (GKV-SV), 2022) entnommen.

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe, mit Stand vom 15. Februar 2022, sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig. [...] Für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 54,00 Euro abrechnungsfähig.“

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorzunehmen ist, wird daher der entsprechende zutreffende pauschale Zuschlag pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anwendungen pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tebentafusp (Kimmtrak®)	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen.	54,00 €	1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 20 Wochen.	23	1.242,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anwendungen pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Binimetinib (Filmtablette) in Kombination mit Encorafenib (Hartkapsel)	Nicht zutreffend. Nicht zutreffend.				
Cobimetinib (Filmtablette) in Kombination mit Vemurafenib (Filmtablette)	Nicht zutreffend. Nicht zutreffend.				
Dabrafenib (Hartkapsel) (Monotherapie)	Nicht zutreffend.				
Dabrafenib (Hartkapsel) in Kombination mit Trametinib (Filmtablette)	Nicht zutreffend. Nicht zutreffend.				
Dacarbazin (Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung) (Monotherapie) 85 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung.	81,00 €	5 x pro 21-Tage-Zyklus oder	17	6.885,00 €
Dacarbazin (Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung) (Monotherapie) 17 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung.	81,00 €	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1.377,00 €
Ipilimumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	284,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anwendungen pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ipilimumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 21-Tage-Zyklus (für 4 Anwendungen)	4	284,00 €
in Kombination mit Nivolumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Erstbehandlung)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 21-Tage-Zyklus (für 4 Anwendungen)	4	284,00 €
Nivolumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Folge-behandlung) 20 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 14-Tage-Zyklus oder	20	1.420,00 €
Nivolumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Folge-behandlung) 10 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	710,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anwendungen pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nivolumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Monotherapie) 26 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 14-Tage-Zyklus oder	26	1.846,00 €
Nivolumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Monotherapie) 13 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	923,00 €
Pembrolizumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Monotherapie) 17 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder	17	1.207 €
Pembrolizumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Monotherapie) 8 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8	568,00 €
Trametinib (Filmtablette) (Monotherapie)	Nicht zutreffend.				
Vemurafenib (Filmtablette) (Monotherapie)	Nicht zutreffend.				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.					

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (Europäische Kommission, 2022) und die zweckmäßige Vergleichstherapie (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021) (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 €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tebentafusp (Kimmtrak®)	HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	353.856,15 €	6.300,53 €	1.242,00 €	361.398,68 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Binimetinib in Kombination mit Encorafenib	Mektovi in Kombination mit Braftovi ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	118.669,59 €	42,27 €	Nicht zutreffend.	118.711,86 €
Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib	Cotellic wird in Kombination mit Zelboraf angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	145.983,74 €	358,70 €	Nicht zutreffend.	146.342,44 €
Dabrafenib (Monotherapie)	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	75.789,74 €	24,18 €	Nicht zutreffend.	75.813,92 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Tafinlar in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	132.540,07 €	139,08 €	Nicht zutreffend.	132.679,15 €
Dacarbazin (Monotherapie)	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.	Dosierung 1: 85 Anwendungen von 4.982,70 € bis 6.402,20 € Dosierung 2: 17 Anwendungen 4.077,11 €	9,00 € 9,00 €	6.885,00 € 1.377,00 €	Dosierung 1: 85 Anwendungen von 11.876,70 € bis 13.296,20 € Dosierung 2: 17 Anwendungen 5.463,11 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ipilimumab (Monotherapie)	Yervoy ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen indiziert.	65.158,84 €	139,80 €	284,00 €	65.582,64 €
Ipilimumab in Kombination mit	Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	127.722,08 €	151,45 €	284,00 €	129.861,53 €
Nivolumab (Erstbehandlung)				284,00 €	
Nivolumab (Folgebehandlung)				20 Anwendungen: 1.420,00 € 10 Anwendungen: 710,00 €	
					129.151,53 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nivolumab (Monotherapie)	Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.	76.202,62 €	151,45 €	26 Anwendungen: 1.846,00 € 13 Anwendungen: 923,00 €	78.200,07 € 77.277,07 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab (Monotherapie)	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.	Dosierung 1: 17 Anwendungen 97.422,24 € Dosierung 2: 8 Anwendungen 91.691,52 €	151,45 €	1.207,00 € 568,00 €	Dosierung 1: 17 Anwendungen 98.780,69 € Dosierung 2: 8 Anwendungen 92.410,97 €
Trametinib (Monotherapie)	Mekinist ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	56.750,33 €	114,90 €	Nicht zutreffend.	56.865,23 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Vemurafenib (Monotherapie)	Zelboraf ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.	74.652,09 €	36,18 €	Nicht zutreffend.	74.688,27 €
BRAF: Proto-Onkogen B-Raf; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen					

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Tebentafusp (Kimmtrak®)

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Tebentafusp bei 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich. Die Behandlung mit Tebentafusp sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt (Europäische Kommission, 2022). Ausgehend von den 163 Tagen der medianen Behandlungsdauer aus der Studie IMCgp100-202 liegt die durchschnittliche Behandlungszeit bei 23 Wochen. In Summe ergeben sich 1.478 µg pro Behandlungsjahr (Immunocore Ltd., 2021).

Tebentafusp ist in einer Packungsgröße auf dem deutschen Markt verfügbar.

- Der AVP für Tebentafusp (Kimmtrak®) 200 µg/ml, 1 Stück (PZN 17928781) beträgt 16.315,30 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 928,48 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 15.385,05 €.

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Tebentafusp (Kimmtrak®) betragen somit in Summe 353.856,15 €.

Für die einmalige Bestimmung des Genotyps vor Beginn der Therapie mit Tebentafusp (165,38 €), für den stationären Aufenthalt mit der Verweildauer von jeweils einem Tag während der ersten drei Verabreichungen (3.765,15 €), für die Infusionsgabe vor Verabreichung (151,00 €)

sowie für die Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Verabreichung (2.219,00 €) werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von insgesamt 6.300,53 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 1.242,00 € notwendig.

Insgesamt ergeben sich somit für Tebentafusp (Kimmtrak®) Jahrestherapiekosten in Höhe von **361.398,68 €**.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Binimetinib (Mektovi®) bei zweimal täglich 45 mg (3 Tabletten zu 15 mg) im Abstand von etwa 12 Stunden, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 90 mg. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 2.190 Filmtabletten à 15 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 12 Packungen mit jeweils 168 Stück und 3 Packungen mit jeweils 84 Stück. (Pierre Fabre Médicament, 2018)

- Der AVP für Binimetinib (Mektovi®) 15 mg Filmtabletten, 168 Stück (PZN 14439679) beträgt 3.061,32 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 171,54 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 2.888,01 €.
- Der AVP für Binimetinib (Mektovi®) 15 mg Filmtabletten, 84 Stück (PZN 14275947) beträgt 1.559,46 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 85,77 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.471,92 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(12 \times (\text{PZN } 14439679) + 3 \times (\text{PZN } 14275947)) = \mathbf{39.071,88 \text{ €}}$

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Encorafenib (Braftovi®) bei einmal täglich 450 mg (6 Hartkapseln zu 75 mg) in Kombination mit Binimetinib. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 2.190 Filmtabletten à 75 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 12 Packungen mit jeweils 168 Stück und 3 Packungen mit jeweils 42 Stück. (Pierre Fabre Médicament, 2019)

- Der AVP für Encorafenib (Braftovi®) 75 mg Hartkapseln, 168 Stück (PZN 16530579) beträgt 6.234,89 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht (HA beträgt 0,00 €). Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 6.233,12 €.
- Der AVP für Encorafenib (Braftovi®) 75 mg Hartkapseln, 42 Stück (PZN 16530562) beträgt 1.601,86 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht (HA beträgt 0,00 €). Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.600,09 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(12 \times (\text{PZN } 16530579) + 3 \times (\text{PZN } 16530562)) = \mathbf{79.597,71 \text{ €}}$.

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Kombinationstherapie von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib betragen somit in Summe **118.669,59 €**.

Für die Überwachung der Leber- und Nierenwerte sowie die proktologischen/rektalen Untersuchungen werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 42,27 € notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Kombinationstherapie von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib betragen somit insgesamt **118.711,86 €**.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Cobimetinib (Cotellic®) bei einmal täglich 60 mg (3 Tabletten zu je 20 mg). Es wird empfohlen, jede Dosis Cobimetinib an 21 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich zu verabreichen (Tag 1 bis Tag 21 – Behandlungsphase); gefolgt von einer 7-tägigen Pause (Tag 22 bis Tag 28 – Behandlungspause). Jeder weitere Behandlungszyklus mit Cotellic® sollte nach Ende der 7-tägigen Behandlungspause beginnen. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 819 Filmtabletten à 20 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 56 Stück. (Roche Pharma AG, 2021)

- Der AVP für Cobimetinib (Cotellic®) 20 mg Filmtabletten, 63 Stück (PZN 17380366) beträgt 5.817,79 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 328,97 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 5.487,05 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von (13 x (PZN 17380366) =) **71.331,65 €**.

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Vemurafenib (Zelboraf®) in Kombination mit Cobimetinib bei zweimal täglich 960 mg (4 Tabletten à 240 mg) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg). Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 2.920 Filmtabletten à 240 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 53 Packungen mit jeweils 63 Stück. (Roche Registration GmbH, 2021)

- Der AVP für Vemurafenib (Zelboraf®) 240 mg Filmtabletten, 56 Stück (PZN 02260219) beträgt 1.492,30 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 82,00 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.408,53 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von (53 x (PZN 02260219) =) **74.652,09 €**.

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Kombinationstherapie von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib betragen somit in Summe **145.983,74 €**.

Für die augenärztlichen Kontrollen, die Überwachung der Leber- und Nierenwerte, die proktologischen/rektalen Untersuchungen sowie die Untersuchungen des Herzens werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 358,70 € notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib betragen somit insgesamt **146.342,44 €**.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Dabrafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Dabrafenib (Tafinlar®) in der Monotherapie bei zweimal täglich 150 mg (zwei 75-mg-Kapseln) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 1.460 Hartkapseln à 75 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 120 Stück. (Novartis Pharma GmbH, 2021)

- Der AVP für Dabrafenib (Tafinlar®) 75 mg Hartkapseln, 120 Stück (PZN 12639227) beträgt 5.831,75 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht (HA beträgt 0,00 €). Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 5.829,98 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von (13 x (PZN 12639227) =) **75.789,74 €**.

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Dabrafenib betragen somit in Summe **75.789,74 €**.

Für die Überwachung der Nierenwerte sowie die proktologischen/rektalen Untersuchungen werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 24,18 € notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Dabrafenib betragen somit insgesamt **75.813,92 €**.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Dabrafenib (Tafinlar®) in der Kombinationstherapie bei zweimal täglich 150 mg (zwei 75-mg-Kapseln) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 1.460 Hartkapseln à 75 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 120 Stück. (Novartis Pharma GmbH, 2021)

- Der AVP für Dabrafenib (Tafinlar®) 75 mg Hartkapseln, 120 Stück (PZN 12639227) beträgt 5.831,75 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht (HA beträgt 0,00 €). Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 5.829,98 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von (13 x (PZN 12639227) =) **75.789,74 €**.

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Trametinib (Mekinist®), in der Kombination mit Dabrafenib, bei einmal täglich 2 mg. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 365 Filmtabletten à 2 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 30 Stück. (Novartis Europharm Limited, 2021)

- Der AVP für Trametinib (Mekinist®) 2,0 mg Filmtabletten, 30 Stück (PZN 16632937) beträgt 4.367,18 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht (HA beträgt 0,00 €). Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 4.365,41 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(13 \times (\text{PZN 16632937}) =) \mathbf{56.750,33 \text{ €}}$.

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Kombinationstherapie von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib betragen somit in Summe **132.540,07 €**.

Für die Überwachung der Leber- und Nierenwerte, die proktologischen/rektalen Untersuchungen sowie die Untersuchungen des Herzens werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 139,08 € notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Kombinationstherapie von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib betragen somit insgesamt **132.679,15 €**.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Dacarbazin

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Dacarbazin (Detimedac®) als Monotherapie in Dosen von 200 – 250 mg/m² Körperoberfläche pro Tag als intravenöse Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen zu vergeben (Dosierung 1). Alternativ können auch 850 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 und danach alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben werden (Dosierung 2). Dies ergibt in Summe bei einer Dosierung von 200 bis 250 mg/m² einen Verbrauch von 380 – 475 mg pro Gabe und bei einer Dosierung von 850 mg/m² 1615 mg pro Gabe. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei einer Dosierung von 200 bis 250 mg/m² ein Verbrauch von 32.300 bis 40.375 mg. Dies entspricht mindestens 170 Durchstechflaschen à 200 mg bis maximal 85 Durchstechflaschen à 500 mg. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei einer Dosierung von 850 mg/m² ein Verbrauch von 27.455 mg. Dies entspricht einer Menge von 17 Durchstechflaschen à 200 mg, 17 Durchstechflaschen à 500 mg und 17 Durchstechflaschen à 1.000 mg. (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a)

- Dosierung 1 (85 Anwendungen):
- Der AVP für Dacarbazin (Detimedac®) 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück (PZN 04613627) beträgt 415,86 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 120,99 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 293,10 €.

- Der AVP für Dacarbazin (Detimedac®) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück (PZN 04939412) beträgt 112,43 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 35,34 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 75,32 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(17 \times (\text{PZN } 04613627))$ bis $(\text{maximal } 85 \times (\text{PZN } 04939412)) =$ **4.982,70 € bis 6.402,20 €**.
- Dosierung 2 (17 Anwendungen):
- Der AVP für Dacarbazin (Detimedac®) 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück (PZN 04613627) beträgt 415,86 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 120,99 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 293,10 €.
- Der AVP für Dacarbazin (Detimedac®) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück (PZN 04939412) beträgt 112,43 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 35,34 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 75,32 €.
- Der AVP für Dacarbazin (Detimedac®) 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück (PZN 04939429) beträgt 213,57 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 76,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 135,20 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(17 \times (\text{PZN } 04613627/10)) + (17 \times (\text{PZN } 04939412)) + (17 \times (\text{PZN } 04939429)) =$ **4.077,11 €**.

Der durchschnittliche Verbrauch von Dacarbazin wird nach der Körperoberfläche patientenindividuell in Anlehnung an die Formel von Dubois und Dubois $[\text{Körpergewicht (in kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (in cm)}^{0,725} \times 0,007184]$ berechnet (Du Bois und Du Bois, 1989). Zur Ermittlung der durchschnittlichen Körpergröße (172 cm) und des Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018). Basierend auf diesen Maßzahlen ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von gerundet 1,90 m².

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Dacarbazin betragen somit in Summe bei Dosierung 1 (85 Anwendungen) **4.982,70 € bis 6.402,20 €** und bei Dosierung 2 (17 Anwendungen) **4.077,11 €**.

Für die Überwachung der Leberwerte werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 9,00 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung einer zytostatikahaltigen

parenteralen Zubereitung ergeben sich zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 6.885,00 € für Dosierung 1 (85 Anwendungen) und 1.377,00 € für Dosierung 2 (17 Anwendungen).

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Dacarbazin betragen somit insgesamt bei Dosierung 1 (85 Anwendungen) von **11.876,70 € bis 13.296,20 €** und bei Dosierung 2 (17 Anwendungen) **5.463,11 €**.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Ipilimumab

Ipilimumab (Yervoy®) ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Entsprechend der Fachinformation liegt das empfohlene Induktionsregime für Yervoy® bei 3 mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Dies ergibt einen Verbrauch von 231 mg pro Gabe. Pro Behandlungsjahr ergibt sich ein Verbrauch von 924 mg. Dies entspricht einer Menge von 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 200 mg. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a)

- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy®) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 08869134) beträgt 3.489,20 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 195,98 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 3.291,45 €.
- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy®) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 40 ml, (PZN 08869140) beträgt 13.783,94 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 783,91 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 12.998,26 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(4 \times (\text{PZN 08869134}) + 4 \times (\text{PZN 08869140})) = \mathbf{65.158,84 \text{ €}}$.

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018).

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Ipilimumab betragen somit in Summe **65.158,84 €**.

Für die Überwachung der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 139,80 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 284,00 € notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Ipilimumab betragen somit insgesamt **65.582,64 €**.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Ipilimumab (Yervoy®) und Nivolumab (Opvido®) sind Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Entsprechend der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 3 mg/kg Ipilimumab in Kombination mit 1 mg/kg Nivolumab (Erstbehandlung), die alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen intravenös infundiert werden. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 231 mg Ipilimumab und einen Verbrauch von 77 mg Nivolumab pro Behandlungsjahr. Anschließend folgt eine zweite Phase (Folgebehandlung), in welcher Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen intravenös infundiert wird. In der Monotherapie-Phase sollte die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle 2 Wochen gegeben werden, oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 480 mg alle 4 Wochen gegeben werden.

Für die Erstbehandlung liegt der Jahresverbrauch von Ipilimumab bei 924 mg, dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 200 mg und der Jahresverbrauch von Nivolumab bei 308 mg, dies entspricht 8 Durchstechflaschen à 40 mg. Für die Folgebehandlung, in welcher Nivolumab als Monotherapie vergeben wird, liegt der Jahresverbrauch bei beiden Behandlungsalternativen bei 4.800 mg, dies entspricht einer Menge von jeweils 20 Durchstechflaschen à 40 mg und 40 Durchstechflaschen à 100 mg. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b)

- Erstbehandlung (4 Anwendungen):
- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy®) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 08869134) beträgt 3.489,20 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 195,98 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 3.291,45 €.
- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy®) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 40 ml, (PZN 08869140) beträgt 13.783,94 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 783,91 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 12.998,26 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(4 \times (\text{PZN 08869134}) + 4 \times (\text{PZN 08869140})) = 65.158,84 \text{ €}$.
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,35 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 28,35 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 493,23 €.

- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(8 \times (\text{PZN } 11024601)) = \mathbf{3.945,84 \text{ €}}$.
- Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Erstbehandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab betragen somit in Summe **69.104,68 €**.
- Folgebehandlung (20 Anwendungen):
 - Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,35 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 28,35 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 493,23 €.
 - Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,47 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 70,88 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.218,82 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(20 \times (\text{PZN } 11024601) + 40 \times (\text{PZN } 11024618)) = \mathbf{58.617,40 \text{ €}}$.
- Folgebehandlung (10 Anwendungen):
 - Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,35 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 28,35 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 493,23 €.
 - Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,47 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 70,88 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.218,82 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(20 \times (\text{PZN } 11024601) + 40 \times (\text{PZN } 11024618)) = \mathbf{58.617,40 \text{ €}}$.

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018).

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab betragen somit in Summe **127.722,08 €**.

Für die Überwachung der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 151,45 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern werden zusätzliche

GKV-Leistungen in Höhe von 1.278,00 € (bei 10 Anwendungen in der Folgebehandlung mit Nivolumab) bis 1.916,00 € (bei 20 Anwendungen in der Folgebehandlung mit Nivolumab) notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab betragen somit insgesamt **129.151,53 €** (bei 10 Anwendungen in der Folgebehandlung mit Nivolumab) bis **129.861,53 €** (bei 20 Anwendungen in der Folgebehandlung mit Nivolumab).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Nivolumab

Nivolumab (Opvido®) ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Die empfohlene Dosis Opvido® beträgt 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen pro Gabe. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei beiden Behandlungsmodi jeweils ein Verbrauch von 6.240 mg. Dies entspricht einer Menge von 26 Durchstechflaschen à 40 mg und 52 Durchstechflaschen à 100 mg. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b)

- Dosierung 1 (26 Anwendungen):
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,35 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 28,35 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 493,23 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,47 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 70,88 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.218,82 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(26 \times (\text{PZN } 11024601) + 52 \times (\text{PZN } 11024618)) =$ **76.202,62 €**.
- Dosierung 2 (13 Anwendungen):
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,35 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 28,35 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 493,23 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opvido®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,47 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 70,88 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.218,82 €.

- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(26 \times (\text{PZN } 11024601) + 52 \times (\text{PZN } 11024618)) = \mathbf{76.202,62 \text{ €}}$.

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018).

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Nivolumab betragen somit in Summe bei Dosierung 1 (26 Anwendungen) und bei Dosierung 2 (13 Anwendungen) jeweils **76.202,62 €**.

Für die Überwachung der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 151,45 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 923,00 € (bei 13 Anwendungen) bis 1.846,00 € (bei 26 Anwendungen) notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Nivolumab betragen somit insgesamt **77.277,07 €** (bei 13 Anwendungen) bis **78.200,07 €** (bei 26 Anwendungen).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Pembrolizumab

Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die empfohlene Dosis von Keytruda® beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen pro Anwendung, als intravenöse Gabe über 30 Minuten. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei der Gabe von 200 mg alle 3 Wochen eine Summe von 3.400 mg, was einer Menge von 34 Durchstechflaschen à 100 mg entspricht und bei der Gabe von 400 mg alle 6 Wochen eine Summe von 3.200 mg, was einer Menge von 32 Durchstechflaschen à 100 mg entspricht. (Merck Sharp & Dohme B. V, 2022)

- Dosierung 1 (17 Anwendungen):
- Der AVP für Pembrolizumab (Keytruda®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 100 mg/4 ml, (PZN 10749897) beträgt 3.037,30 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 170,17 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 2.865,36 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(34 \times (\text{PZN } 10749897)) = \mathbf{97.422,24 \text{ €}}$.
- Dosierung 2 (8 Anwendungen):
- Der AVP für Pembrolizumab (Keytruda®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 100 mg/4 ml, (PZN 10749897) beträgt 3.037,30 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 170,17 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 2.865,36 €.

- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(32 \times (\text{PZN } 10749897) =)$ **91.691,52 €**.

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Pembrolizumab betragen somit in Summe bei Dosierung 1 (17 Anwendungen) **97.422,24 €** und bei Dosierung 2 (8 Anwendungen) **91.691,52 €**.

Für die Überwachung der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 151,45 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 568,00 € (8 Anwendungen) bis 1.207,00 € (17 Anwendungen) notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Pembrolizumab betragen somit insgesamt **92.410,97 €** (8 Anwendungen) bis **98.780,69 €** (17 Anwendungen).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Trametinib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Trametinib (Mekinist®), in der Kombination mit Dabrafenib, bei einmal täglich 2 mg. Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 365 Filmtabletten à 2 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 13 Packungen mit jeweils 30 Stück. (Novartis Europharm Limited, 2021)

- Der AVP für Trametinib (Mekinist®) 2,0 mg Filmtabletten, 30 Stück (PZN 16632937) beträgt 4.367,18 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht (HA beträgt 0,00 €). Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 4.365,41 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(13 \times (\text{PZN } 16632937) =)$ **56.750,33 €**.

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Trametinib betragen somit in Summe **56.750,33 €**.

Für die Überwachung der Leberwerte werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 114,90 € notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Trametinib betragen somit insgesamt **56.865,23 €**.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Vemurafenib

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Vemurafenib (Zelboraf®) bei zweimal täglich 960 mg (4 Tabletten à 240 mg) (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg). Dies ergibt in Summe einen Verbrauch von 2.920 Filmtabletten à 240 mg pro Behandlungsjahr und entspricht 53 Packungen mit jeweils 56 Stück. (Roche Registration GmbH, 2021)

- Der AVP für Vemurafenib (Zelboraf®) 240 mg Filmtabletten, 56 Stück (PZN 02260219) beträgt 1.492,30 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 82,00 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.408,53 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(53 \times (\text{PZN } 02260219) =) \mathbf{74.652,09 \text{ €}}$.

Die Arzneimittelposten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Vemurafenib betragen somit in Summe **74.652,09 €**.

Für die Überwachung der Leber- und Nierenwerte sowie die proktologischen/rektalen Untersuchungen werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 36,18 € notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Vemurafenib betragen somit insgesamt **74.688,27 €**.

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 Anzahl der GKV-Patienten in der Tebentafusp-Zielpopulation beträgt geschätzt 112 (siehe Abschnitt 3.2.4). Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation liegen nicht vor.

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Tebentafusp darf nicht verabreicht werden, sofern eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder eine der folgenden Bestandteile besteht (Europäische Kommission, 2022):

- Zitronensäure-Monohydrat,
- Dinatriumhydrogenphosphat,
- Mannit,
- Trehalose,
- Polysorbat 20,
- Wasser für Injektionszwecke.

Therapieabbrüche

Die häufigsten während der Behandlung auftretenden TEAEs waren Fieber, Pruritus, Hautausschlag, Schüttelfrost, Übelkeit, Müdigkeit, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag, wobei die häufigsten Ereignisse mit Grad ≥ 3 Hautausschlag und makulo-papulöser Hautausschlag (mit systemischer Intervention - Steroide und Tocilizumab) sowie erhöhte Lipase waren. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Tebentafusp in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens vorhersehbar, wobei die Mehrzahl der SUEs in den ersten Wochen der Behandlung auftrat. Behandlungsbedingte SUEs traten in der Tebentafusp-Gruppe aufgrund seines Wirkmechanismus mit einer größeren Häufigkeit auf als in der Gruppe der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (22,0 % gegenüber 7,2 %), und umfassten am häufigsten CRS, Hautausschlag, Fieber, Hypotonie und makulo-papulösen Hautausschlag. Trotz einer höheren Gesamthäufigkeit von UEs, einschließlich behandlungsbedingter UEs und SUEs des Grades 3 bis 4, war das Sicherheitsprofil von Tebentafusp bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch gut beherrschbar, was zu einer geringeren Inzidenz von Studienabbrüchen aufgrund behandlungsbedingter UEs bei Anwendung von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes führte (2,0 % vs. 4,5 %). Begleitmedikamente aus den Klassen Analgetika, Antihistaminika, Blutersatzmittel, entzündungshemmende Arzneimittel und Kortikosteroide wurden von einem deutlich höheren Prozentsatz der Patienten in der Tebentafusp-Gruppe eingenommen, da sie als vorbeugende oder therapeutische Maßnahmen zur Behandlung von Hautausschlag und CRS eingesetzt wurden, die mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp in Verbindung stehen. In keiner der beiden Behandlungsgruppen kam es zu Todesfällen aufgrund von behandlungsbedingten Nebenwirkungen; fast alle Todesfälle waren auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen. Im Allgemeinen nahmen die Häufigkeit und der Schweregrad der Ereignisse nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments ab, und die Ereignisse waren bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch beherrschbar. Insgesamt starben 84 Patienten (34,3 %) im Tebentafusp-Arm und 57 Patienten (51,4 %) im Vergleichstherapie-Arm.

Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen starb aufgrund einer Krankheitsprogression (32,7 % bzw. 46,8 %). Unerwünschte Ereignisse waren die Todesursache bei 2 Patienten (0,8 %) im Tebentafusp-Arm (Pneumonie, Lungenembolie) und 3 Patienten (2,7 %) im Vergleichstherapie-Arm (Lungenembolie, Sepsis, linksventrikuläre Dysfunktion), von denen ein Patient im Tebentafusp-Arm (Lungenembolie) und 2 Patienten im Vergleichstherapie-Arm (linksventrikuläre Dysfunktion und Lungenembolie) Ereignisse hatten, die unter Behandlung auftraten. Keine der SUEs, die zum Tod führten, wurden vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. (Immunocore Ltd., 2021)

Patientenpräferenzen

Eine Auswahl durch den Patienten war in der Studie IMCgp100-202 nicht vorgesehen, die Therapie wurde durch den behandelnden Arzt festgelegt (Immunocore Ltd., 2021), daher enthält dieser Abschnitt dazu keine Angaben.

Aufteilung ambulant/stationär

Nach der dritten Infusion und sobald der Patient die letzte Infusion ohne Hypotonie (die einen medizinischen Eingriff erfordert) toleriert, können die nachfolgenden Dosen in einer geeigneten ambulanten Umgebung verabreicht werden (Europäische Kommission, 2022).

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.

Da ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, wird auf eine Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

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.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Für die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels wurde die Fachinformation herangezogen (Europäische Kommission, 2022).

Die Informationen über für die ZVTs entstammen ebenfalls der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Die Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Fachinformation entnommen (Europäische Kommission, 2022).

Die Informationen über für die ZVTs entstammen ebenfalls der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels wurden auf Grundlage der noch zu veröffentlichenden Angaben zum AVP in der Datenbank der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (Informationsstelle für Arzneyspezialitäten – IFA GmbH, 2021) berechnet. Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (Sozialgesetzbuch V, 2021). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V wurde der in der IFA-Datenbank einzutragende Wert zu Grunde gelegt.

Der Preis ist noch in der Diskussion und wird im finalen einzureichenden Dossier eingetragen.

Die Informationen über für die ZVTs entstammen ebenfalls der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche

Registration GmbH, 2021) und der Lauer-Taxe (Datenstand 15.04.2022) (Lauer-Fischer GmbH, 2022).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Fachinformation entnommen (Europäische Kommission, 2022) sowie aus dem EBM in der Fassung mit Wirkung vom 1. April 2022 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2022) und dem Webgrouper (DRG-Research Group, 2022).

Die Informationen über für die ZVTs entstammen ebenfalls der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021) sowie aus dem EBM in der Fassung mit Wirkung vom 1. April 2022 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2022) und dem Webgrouper (DRG-Research Group, 2022).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet.

Die Informationen über für die ZVTs entstammen ebenfalls der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2022b, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2020a, Merck Sharp & Dohme B. V, 2022, Novartis Europharm Limited, 2021, Novartis Pharma GmbH, 2021, Pierre Fabre Médicament, 2018, Pierre Fabre Médicament, 2019, Roche Pharma AG, 2021, Roche Registration GmbH, 2021).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Die Angaben zu den Kontraindikationen wurden der Fachinformation entnommen (Europäische Kommission, 2022).

Die Informationen hinsichtlich der Therapieabbrüche wurden aus der Studie IMCgp100-202 entnommen (Immunocore Ltd., 2021).

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 PHARMA EEIG. 2022a. *FACHINFORMATION / ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Ipilimumab - Yervoy®* Bearbeitungsstand: 02.2022 [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
2. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. 2022b. *FACHINFORMATION / ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Nivolumab - Opdivo®* Bearbeitungsstand: 02.2022 [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
3. DRG-RESEARCH GROUP. 2022. *Webgrouper* [Online]. Available: https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=112 [Accessed 17.04.2022].
4. DU BOIS, D. & DU BOIS, E. F. 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, 5, 303-11; discussion 312-3.
5. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2022. *KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2022)* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/anx_155304_de.pdf [Accessed 17.04.2022].
6. GKV-SPITZENVERBAND (GKV-SV). 2022. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 15. Februar 2022* [Online]. Available: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2022-02-15_Redaktionelle_Gesamtversion_Hilfstaxe_Anlage_3.pdf [Accessed 17.04.2022].
7. IMMUNOCORE LTD. 2021. CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-202.
8. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). 2022. *ONLINE-VERSION DES EBM* [Online]. Available: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Accessed 17.04.2022].
9. LAUER-FISCHER GMBH. 2022. *Lauertaxe, CGM Lauer* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
10. MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH. 2020a. *FACHINFORMATION Dacarbazin - Detimedac®* Bearbeitungsstand: 07.2020 [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
11. MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH. 2020b. *FACHINFORMATION Lomustin - Cecenu®* Bearbeitungsstand: 08.2020 [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
12. MERCK SHARP & DOHME B. V. 2022. *FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS) Pembrolizumab - Keytruda®* Bearbeitungsstand: 01.2022 [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].

13. NOVARTIS EUROPHARM LIMITED. 2021. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Trametinib - Mekinist®* Bearbeitungsstand: 11.2021 [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
14. NOVARTIS PHARMA GMBH. 2021. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Dabrafenib - Tafinlar®* Bearbeitungsstand: 11.2021 [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
15. PIERRE FABRE MÉDICAMENT. 2018. *ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Binimetinib - Mektovi®* Bearbeitungsstand: 08.2021 [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
16. PIERRE FABRE MÉDICAMENT. 2019. *ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Encorafenib - Braftovi®* Bearbeitungsstand: 08.2021 [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
17. ROCHE PHARMA AG. 2021. *Fachinformation Cobimetinib - Cotellic®* Bearbeitungsstand: 02.2021 [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
18. ROCHE REGISTRATION GMBH. 2021. *Fachinformation Vemurafenib - Zelboraf®* Bearbeitungsstand: 02.2021 [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 17.04.2022].
19. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2018. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung* [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html> [Accessed 17.04.2022].

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.

Die folgenden Informationen entstammen der Fachinformation (Europäische Kommission, 2022):

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Anwendungsgebiete

KIMMTRAK wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

Dosierung und Art der Anwendung

KIMMTRAK darf nur unter Anweisung und Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der über Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verfügt und in der Lage ist, das Zytokin-Freisetzungssyndrom in einem Umfeld zu behandeln, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unmittelbar zur Verfügung steht. Es wird empfohlen, zumindest die ersten drei KIMMTRAK-Infusionen in einem stationären Umfeld zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Mit KIMMTRAK behandelte Patienten müssen einen HLA-A*02:01-Genotyp aufweisen, der mittels eines validierten HLA-Genotypisierungsassays nachgewiesen wurde.

Dosierung

Die empfohlene Dosis KIMMTRAK beträgt 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Die Behandlung mit KIMMTRAK sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Prämedikation

Zur Minimierung des Risikos einer mit CRS assoziierten Hypotonie ist auf Grundlage der klinischen Bewertung und des Volumenstatus des Patienten vor Beginn der KIMMTRAK-Infusion diese Flüssigkeit intravenös zu verabreichen.

Bei Patienten, die wegen einer bestehenden Nebenniereninsuffizienz systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Erhaltungstherapie erhalten, ist wegen des Risikos einer Hypotonie eine Anpassung der Kortikosteroid-Dosis zu erwägen.

Dosisanpassungen

Verringerungen der Dosis von KIMMTRAK werden nicht empfohlen. Zur Behandlung von Nebenwirkungen sollte die Gabe von KIMMTRAK wie in Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 aufgeführt ausgesetzt oder beendet werden.

Wird ein CRS vermutet, ist dieses hinsichtlich der Symptome zu bestätigen und umgehend gemäß der in Tabelle 3-17 aufgeführten Empfehlungen zu behandeln. Die Behandlungsleitlinie bei akuten Hautreaktionen ist in Tabelle 3-18 beschrieben.

Tabelle 3-17: CRS-Einstufung und Behandlungsleitlinie

CRS-Grad ^a	Behandlung
Grad 1 Temperatur $\geq 38\text{ °C}$. Keine Hypotonie oder Hypoxie.	Behandlung fortsetzen und symptomatische Unterstützung leisten. Auf Anstieg des CRS-Schweregrads überwachen.
Grad 2 Temperatur $\geq 38\text{ °C}$. Hypotonie, die mit Flüssigkeitsgabe behandelbar ist und keine Vasopressoren erfordert. Sauerstoffversorgung beinhaltet Nasenkanüle mit geringer Durchflussrate (Sauerstoffzufuhr $\leq 6\text{ l/min}$) oder Blow-by.	- Behandlung fortsetzen und bei Bedarf intravenöse Bolusgabe von Flüssigkeiten und Sauerstoff mittels Nasenkanüle mit geringer Durchflussrate oder Blow-by. - Sollten sich Hypotonie und Hypoxie nicht innerhalb von 3 Stunden verbessern oder das CRS verschlimmern, sind hochdosierte Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös zu verabreichen. - Bei einem CRS vom Grad 2, das andauert (Dauer: 2-3 Stunden) oder erneut auftritt (Auftreten eines CRS vom Grad ≥ 2 bei mehr als einer Dosis), sind Kortikosteroide als Prämedikation (z. B. 4 mg Dexamethason oder Äquivalent) mindestens 30 Minuten vor der nächsten Dosis zu verabreichen.

CRS-Grad ^a	Behandlung
Grad 3 Temperatur $\geq 38^\circ\text{C}$. Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erforderlich. Nasenkanüle mit hoher Durchflussrate (Sauerstoffzufuhr $> 6\text{ l/min}$), Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erforderlich.	• KIMMTRAK absetzen, bis CRS und Folgeerscheinungen abgeklungen sind. • Hochdosierte Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös verabreichen. • Bei Bedarf Tocilizumab verabreichen. ○ Patientengewicht $\leq 30\text{ kg}$: 1 Stunde 12 mg/kg intravenös. ○ Patientengewicht $\geq 30\text{ kg}$: 1 Stunde 8 mg/kg intravenös (Höchstosis 800 mg). • KIMMTRAK mit der gleichen Dosis fortsetzen (d. h. nicht erhöhen, wenn während initialer Dosiserhöhung CRS vom Grad 3 auftrat; Erhöhung fortsetzen, sobald Dosis vertragen wird). • Bei einem CRS vom Grad 3 sind Kortikosteroide als Prämedikation (z. B. 4 mg Dexamethason oder Äquivalent) mindestens 30 Minuten vor der nächsten Dosis zu verabreichen.
Grad 4 Temperatur $\geq 38^\circ\text{C}$. Mehrere Vasopressoren erforderlich (ausgenommen Vasopressin). Überdruck (z. B. kontinuierlicher Atemwegsüberdruck, biphasischer positiver Atemwegsdruck, Intubation und mechanische Beatmung) erforderlich.	• KIMMTRAK permanent absetzen. • Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös verabreichen.
a: Basierend auf Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung des CRS durch die American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT). CRS: cytokine release syndrome; kg: Kilogramm; l: Liter; mg: Milligramm; min: Minute.	

Tabelle 3-18: Behandlungsempfehlungen und Dosisanpassungen bei akuten Hautreaktionen

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Behandlung
Akute Hautreaktionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Grad 2	• KIMMTRAK absetzen bis Erreichen von Grad ≤ 1 oder Ausgangswert. • Anwendung einer Anti-Juckreiz- Behandlung (z. B. nicht sedierende, langwirksame Antihistaminika). • Topische Kortikosteroide anwenden zur symptomatischen Behandlung von Ausschlag, der nicht auf eine Anti-Juckreiz-Behandlung anspricht. • Bei anhaltenden Symptomen systemische Steroide anwenden. • Dosiserhöhung von KIMMTRAK fortsetzen, wenn derzeitige Dosis weniger als 68 µg beträgt, oder mit gleicher Dosishöhe fortsetzen, wenn Dosiserhöhung abgeschlossen wurde.
	Grad 3	• KIMMTRAK absetzen bis Erreichen von Grad ≤ 1 oder Ausgangswert. • Anwendung topischer und oraler Kortikosteroide. • Bei anhaltenden Reaktionen, die nicht auf orale Steroide ansprechen, intravenöse Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) in Erwägung ziehen. • KIMMTRAK mit der gleichen Dosis fortsetzen (d. h. nicht erhöhen, wenn während initialer Dosiserhöhung CRS vom Grad 3 auftrat; Erhöhung fortsetzen, sobald Dosis vertragen wird).
	Grad 4	• KIMMTRAK permanent absetzen. • Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös verabreichen.
a: Basierend auf der National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 (NCI CTCAEv4.03). CRS: cytokine release syndrome; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm.		

Besondere Patientengruppen*Kinder und Jugendliche*

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Basierend auf Analysen zur Sicherheit und Wirksamkeit ist bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen können aufgrund ungenügender pharmakokinetischer Daten keine Dosisempfehlungen gemacht werden. Die Dosierung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist daher mit Vorsicht und sorgfältiger Überwachung vorzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese

KIMMTRAK wurde nicht bei Patienten mit signifikanten Herzerkrankungen in der Anamnese untersucht. Patienten mit Herzerkrankungen, QT-Verlängerung und Risikofaktoren für Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Art der Anwendung

KIMMTRAK ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 15 bis 20 Minuten.

KIMMTRAK muss für intravenöse Infusionen mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung, die Humanalbumin enthält, verdünnt werden. Jede Durchstechflasche KIMMTRAK ist nur als Einzeldosis vorgesehen. Die Durchstechflasche mit KIMMTRAK darf nicht geschüttelt werden.

Hinweise zur Verdünnung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Die ersten drei Behandlungsdosen

Die ersten drei Dosen KIMMTRAK sind in einem stationären Umfeld zu verabreichen, mit Überwachung auf Anzeichen und Symptome des CRS über Nacht für mindestens 16 Stunden. Vitalzeichen sind vor Dosisgabe und danach mindestens alle 4 Stunden bis zum Abklingen der Symptome zu überwachen. Sofern klinisch angezeigt, ist eine häufigere Überwachung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts vorzunehmen.

Wenn während einer der ersten drei KIMMTRAK-Infusionen bei Patienten eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sind die Patienten bei den darauffolgenden drei Infusionen mindestens 4 Stunden lang jeweils stündlich in einem ambulanten Umfeld zu kontrollieren.

Anschließende Behandlungsdosen

Sobald eine Dosis von 68 µg vertragen wird, (d. h. keine Hypotonie vom Grad ≥ 2 , die eine medizinische Intervention erfordert), können Folgedosen in geeigneten ambulanten Versorgungseinrichtungen verabreicht werden. Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten zu beobachten. Bei Patienten, die mindestens 3 Monate lang ambulant mit KIMMTRAK behandelt wurden, ohne dass es zu Unterbrechungen kam, die länger als 2 Wochen dauerten, kann die ambulante Kontrolle anschließender Dosisgaben nach jeder Infusion auf ein Minimum von 30 Minuten verringert werden.

Gegenanzeigen

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

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.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei den meisten Patienten trat nach Tebentafusp-Infusionen das CRS auf. Die Diagnose des CRS wurde meistens aufgrund von Fieber gestellt, gefolgt von Hypotonie und selten Hypoxie. Andere häufig beobachtete Symptome des CRS waren Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung und Kopfschmerzen.

In den meisten Fällen setzte das CRS am Tag der Infusionsgabe ein und klang innerhalb eines medianen Zeitraums von 2 Tagen wieder ab. In nahezu allen CRS-Fällen trat Fieber auf, wobei die Körpertemperatur bei diesen Patienten üblicherweise innerhalb der ersten 8 Stunden nach der Tebentafusp-Infusion anstieg. CRS führte nur selten (1,2 %) zum Absetzen der Behandlung.

Die Überwachung der Patienten auf Anzeichen oder Symptome des CRS für mindestens 16 Stunden nach den ersten drei Tebentafusp-Infusionen muss im stationären Umfeld mit sofortigem Zugang zu Arzneimitteln und Ausrüstung zur Reanimation erfolgen, um das CRS behandeln zu können. Bei Feststellung eines CRS ist eine sofortige Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen einzuleiten, darunter Antipyretika, intravenös verabreichte Flüssigkeiten, Tocilizumab oder Kortikosteroide, um eine Steigerung bis hin zu schweren oder lebensbedrohlichen Ereignissen zu verhindern. Patienten sind bis zum Abklingen der Reaktionen zu überwachen.

Bei Folgedosen sind Patienten nach der Behandlung engmaschig zu überwachen, um Anzeichen und Symptome des CRS zeitnah zu erkennen (siehe Abschnitt 4.2 der

Fachinformation). Bei Patienten mit Komorbiditäten, einschließlich kardiovaskulären Erkrankungen, kann ein erhöhtes Risiko für Folgeerscheinungen des CRS bestehen.

Die Behandlung mit Tebentafusp wurde bei Patienten mit klinisch signifikanten Herzerkrankungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Abhängig von der Länge und dem Schweregrad des CRS ist die Behandlung mit Tebentafusp zu unterbrechen oder zu beenden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 1).

Akute Hautreaktionen

Unter Tebentafusp-Infusionen wurden akute Hautreaktionen berichtet, die möglicherweise auf den Wirkmechanismus und die gp100-Expression in normalen Melanozyten der Haut zurückzuführen sind. Akute Hautreaktionen umfassten hauptsächlich Ausschlag, Pruritus, Erythem und Hautödem (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten drei Tebentafusp-Infusionen auf und nahmen mit der Zeit an Schwere und Häufigkeit ab. Die meisten Symptome klangen ohne Gabe von systemischen Kortikosteroiden und ohne Langzeitfolgen ab.

Akute Hautreaktionen können mit Antihistaminika und topischen Kortikosteroiden behandelt werden. Bei anhaltenden oder schweren Symptomen ist die Anwendung systemischer Steroide zu erwägen. Die Behandlung von Anzeichen und Symptomen von Hautreaktionen kann zum vorübergehenden Aufschieben nachfolgender Tebentafusp-Behandlungen führen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 2).

Herzerkrankungen

Herzerkrankungen wie Sinustachykardie und Arrhythmien wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tebentafusp behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen kann ein erhöhtes Risiko für Folgeerscheinungen des CRS bestehen, weshalb sie sorgfältig zu überwachen sind. Treten bei einem Patienten Anzeichen oder Symptome von kardialen Ereignissen auf, sind diese zu untersuchen und umgehend zu behandeln. Darüber hinaus ist bei zugrundeliegendem CRS als auslösender Faktor eine angemessene Behandlung einzuleiten.

Nach einer Behandlung mit Tebentafusp wurden Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung mit Tebentafusp sollte bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Anamnese oder einer entsprechenden Veranlagung sowie bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht erfolgen.

Bei allen Patienten sollte vor der Behandlung mit Tebentafusp und nach Beginn der Behandlung innerhalb der ersten 3 Wochen und danach je nach klinischer Indikation ein EKG aufgezeichnet werden. Die Behandlung mit Tebentafusp ist auszusetzen, wenn QTcF (engl. *corrected QT interval by Fridericia's formula*) 500 Millisekunden (ms) übersteigt oder um ≥ 60 ms gegenüber dem Ausgangswert ansteigt. Außerdem sind alle zugrundeliegenden auslösenden

Faktoren, einschließlich Elektrolytstörungen, zu behandeln. Die Behandlung ist fortzusetzen, sobald sich das QTcF-Intervall auf < 500 ms verbessert oder die Abweichung gegenüber dem Ausgangswert < 60 ms beträgt. Abhängig von der Länge und dem Schweregrad des kardialen Ereignisses und damit einhergehendem CRS ist die Behandlung mit Tebentafusp zu unterbrechen oder zu beenden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 1).

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis Tebentafusp eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 Millimol (mmol) Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Tebentafusp wurden keine formellen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

Die Einleitung einer Behandlung mit Tebentafusp führt zur vorübergehenden Freigabe von Zytokinen, was Cytochrom (CY)P450-Enzyme unterdrücken kann. Das höchste Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen besteht jeweils während der ersten 24 Stunden nach den ersten drei Dosen Tebentafusp bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, und zwar insbesondere dann, wenn diese eine geringe therapeutische Breite aufweisen. Diese Patienten sind auf das Auftreten von Toxizität (z. B. Warfarin) bzw. die Arzneimittelkonzentrationen (z. B. Ciclosporin) zu überwachen. Bei Bedarf ist die Dosis gleichzeitig angewandeter Arzneimittel anzupassen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tebentafusp und mindestens 1 Woche nach der letzten Tebentafusp-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tebentafusp bei Schwangeren vor. Mit Tebentafusp wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die Anwendung von Tebentafusp während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Einleitung einer Behandlung mit Tebentafusp der Schwangerschaftsstatus zu bestimmen.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tebentafusp/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Tebentafusp unterbrochen werden.

Fertilität

Mit Tebentafusp wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Wirkung von Tebentafusp auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tebentafusp hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei mit KIMMTRAK behandelten Patienten waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (88 %), Ausschlag (85 %), Fieber (79 %), Pruritus (72 %), Ermüdung (66 %), Übelkeit (56 %), Schüttelfrost (55 %), Abdominalschmerz (49 %), Ödem (49 %), Hypo-/Hyperpigmentierung (48 %), Hypotonie (43 %), trockene Haut (35 %), Kopfschmerzen (32 %) und Erbrechen (34 %).

Bei 4 % der behandelten Patienten führten Nebenwirkungen zum permanenten Absetzen von KIMMTRAK. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Absetzen von KIMMTRAK führte, war das Zytokin-Freisetzungssyndrom.

Nebenwirkungen, die zu mindestens einem Aussetzen der Dosis führten, traten bei 26 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten auf (wöchentliche Dosisgabe), mit einem Median von einer ausgesetzten Dosis. Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 % der Patienten ein Aussetzen der Dosis erforderten, waren Ermüdung (3 %; Grad 1-3), Fieber (2,7 %; Grad 1-3), Alaninaminotransferase erhöht (2,4 %; Grad 1-4), Aspartataminotransferase erhöht (2,4 %; Grad 1-3), Abdominalschmerz (2,1 %; Grad 1-3) und Lipase erhöht (2,1 %; Grad 1-3).

Bei 4,2 % in der mit KIMMTRAK behandelten Patientengruppe führten Nebenwirkungen zu mindestens einer Dosisänderung. Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % der Patienten eine

Dosisänderung erforderten, waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (1,9 %; Grad 1-3) und Hypotonie (1,1 %; Grad 2-4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 3-19 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die in zwei klinischen Studien (IMCgp100-102 und IMCgp100-202) bei 378 Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom auftraten, die das empfohlene Dosierungsschema von KIMMTRAK in Form von 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm wöchentlich erhielten.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) -Systemorganklassen (engl. *system organ class*, SOC) und bevorzugter Terminologie geordnet. Häufigkeiten aufgetretener Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge des Schweregrads angegeben.

Tabelle 3-19: Nebenwirkungen bei Patienten, die KIMMTRAK als Monotherapie erhielten

	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Nasopharyngitis.
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom ¹ .
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetit vermindert, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie.
Gelegentlich	Tumorlysesyndrom.
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit.
Häufig	Angst.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen ² , Schwindelgefühl, Parästhesie.
Häufig	Geschmacksstörung.
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Tachykardie ² .
Häufig	Arrhythmie ² , Vorhofflimmern ² .
Gelegentlich	Angina pectoris ² , Herzinsuffizienz ² .
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypotonie ² , Flush, Hypertonie.

	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe.
Häufig	Schmerzen im Oropharynx, Hypoxie ² .
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit ² , Erbrechen ² , Diarrhoe, Abdominalschmerz, Obstipation, Dyspepsie.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag, Pruritus, trockene Haut, Hypo-/Hyperpigmentierung ⁴ , Erythem.
Häufig	Alopezie, nächtliche Schweißausbrüche.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Schmerz in einer Extremität.
Häufig	Muskelspasmen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber ² , Ermüdung ³ , Schüttelfrost ² , Ödem ⁵ , grippeähnliche Erkrankung.
Untersuchungen	
Sehr häufig	Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Lipase erhöht, Anämie, Lymphozytenzahl erniedrigt, Phosphat im Blut erniedrigt, Kreatinin im Blut erhöht.
Häufig	Amylase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leukozytenzahl erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Glukose im Blut erhöht.
Gelegentlich	Elektrokardiogramm QT verlängert.
1 CRS wurde entsprechend den Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung des CRS durch die American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) adjudiziert. Es wird ein adjudiziertes CRS verwendet anstelle eines durch Prüfarzte berichteten CRS. 2 Einige Ereignisse können mit CRS assoziiert sein oder davon unabhängig berichtete Ereignisse. 3 Einschließlich Ermüdung und Asthenie. 4 Einschließlich erworbene Pigmentlosigkeit der Haare, Ephelides, Verfärbung von Wimpern, Hypopigmentierung der Wimpern, Änderungen der Haarfarbe, Lentigo, Pigmentierungsstörung, Netzhautdepigmentierung, Hautdepigmentierung, Hautverfärbung, Hauthyperpigmentierung, Hauthypopigmentierung, Lentigo solaris, Vitiligo. 5 Einschließlich Augenödem, Schwellung des Auges, Augenlidödem, Schwellung um die Augenhöhle, Periorbitalödem, Schwellung des Augenlids, Pharynxödem, Lippenödem, geschwollene Lippe, Gesichtsoedem, generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Schwellung, geschwollenes Gesicht. ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

In der klinischen Studie IMCgp100-202 kam es bei 89 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten zu einem CRS (adjudiziert entsprechend den Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung durch American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019). Unter der CRS-Gesamtinzidenz waren 12 % der Ereignisse vom Grad 1, 76 % vom Grad 2 und 0,8 % vom Grad 3. Die am häufigsten beobachteten Symptome des CRS waren Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Hypotonie und Kopfschmerzen. Ereignisse vom Grad 3, die im Zusammenhang mit dem CRS beobachtet werden können, sind Tachykardie, Hypoxie, Angina pectoris, Vorhofflattern und Funktionsstörung des linken Ventrikels.

Die Mehrheit (84 %) der CRS-Episoden begann am Tag der Infusionsgabe. Die mediane Zeit bis zum Abklingen des CRS lag bei 2 Tagen. CRS führte nur selten (1,2 %) zum Absetzen der Behandlung. Alle CRS-Symptome bildeten sich zurück und waren meistens behandelbar mit intravenöser Flüssigkeitsgabe, Antipyretika oder einer Einzeldosis Kortikosteroide. Zwei Patienten (0,8 %) erhielten Tocilizumab.

Informationen zum klinischen Management des CRS sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 1, zu finden.

Akute Hautreaktionen

In der Studie IMCgp100-202 traten bei 91 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten akute Hautreaktionen auf, darunter Ausschlag aller Grade (83 %), Pruritus (69 %), Erythem (25 %) und Hautödem (27 %). Die meisten Hautreaktionen waren vom Grad 1 (28 %) oder 2 (44 %), und bei einigen mit KIMMTRAK behandelten Patienten kam es zu Ereignissen vom Grad 3 (21 %). Bei den Patienten, bei denen Ausschlag beobachtet wurde, handelte es sich häufig um Ausschlag (55 %), makulopapulösen Ausschlag (31 %) und Exfoliation der Haut (21 %). Nebenwirkungen vom Grad 3 in Form von Ausschlag wurden bei 5 % der Patienten berichtet und umfassten Ausschlag (2,4 %) und makulopapulösen Ausschlag (1,6 %).

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten drei KIMMTRAK-Infusionen auf, wobei die Häufigkeit der Reaktionen vom Grad ≥ 3 abnahm (Dosis 1: 17 %, Dosis 2: 10 %, Dosis 3: 8 %, Dosis 4: 3 %). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen akuter Hautreaktionen betrug 1 Tag bei mit KIMMTRAK behandelten Patienten, die mediane Zeit bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1 betrug 6 Tage.

Informationen zum klinischen Management akuter Hautreaktionen sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 2, zu finden.

Erhöhte Leberenzymwerte

In der Studie IMCgp100-202, in der 95 % der Patienten bereits Lebermetastasen aufwiesen, war bei 65 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten eine Erhöhung von Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST) auf Grad ≥ 1 zu beobachten. Erhöhungen des Bilirubins wurden bei 27 % der Patienten berichtet, wobei diese hauptsächlich mit einer Größenzunahme der Lebermetastasen assoziiert waren. Die Mehrheit der ALT/AST-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 trat im Allgemeinen während der ersten 3 KIMMTRAK-Infusionen auf. Bei den meisten Patienten mit ALT/AST-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 verbesserten sich diese innerhalb von 7 Tagen auf Grad ≤ 1 .

Immunogenität

Behandlungsbedingte Antikörper gegen Arzneimittel (ADA) gegen Tebentafusp wurden bei 33 % bzw. 29 % der Patienten, die Tebentafusp erhielten, in Studie IMCgp100-102 bzw. Studie IMCgp100-202 im gesamten Dosisbereich nachgewiesen. Der mediane Zeitraum bis zur ADA-Bildung betrug 6 bis 9 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Tebentafusp.

Es lagen keine Hinweise zur Auswirkung von ADA auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Tebentafusp vor, auch wenn die geringe Anzahl an Patienten, die einen hohen ADA-Titer aufwiesen, keine belastbaren Schlussfolgerungen hinsichtlich der klinischen Bedeutung zulässt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu Überdosierungen von Tebentafusp vor. Im Fall einer Überdosierung müssen Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung umgehend eingeleitet werden.

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

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

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.

Die folgenden Informationen entstammen der Fachinformation (Europäische Kommission, 2022):

Gemäß Annex IIb handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Gemäß Annex IIc (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) sind regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)] zu erstellen. 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 (*European Union reference dates*, EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

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

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

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

Folgende “Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID der Fachinformation genannt (Europäische Kommission, 2022):

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von KIMMTRAK in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der national zuständigen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und alle sonstigen Aspekte des Programms, abklären.

Das Schulungsprogramm hat zum Ziel, den Überwachungsvorgang hervorzuheben und die sofortige Diagnose und Behandlung des CRS zu begünstigen, um so dessen Schwere zu verringern.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem KIMMTRAK auf den Markt kommt, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten, die voraussichtlich KIMMTRAK verschreiben oder anwenden, Zugang zu folgendem Schulungsmaterial haben bzw. dieses erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte.
- Informationsmappe für Patienten.

Schulungsmaterial für Ärzte:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
- Behandlungsleitfaden für medizinisches Fachpersonal.

Behandlungsleitfaden für medizinisches Fachpersonal:

- Einzelheiten zur Überwachung von Patienten während der ersten drei Infusionen und bei darauffolgenden Infusionen.
- Einzelheiten zur Minimierung des Risikos einer mit dem CRS assoziierten Hypotonie.
- Beschreibung von CRS-Symptomen bei mit KIMMTRAK behandelten Patienten, einschließlich Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Einsetzen, Behandlung und Rückgang.

- Einzelheiten zur CRS-Behandlung in Abhängigkeit vom Schweregrad, einschließlich der Empfehlung zur Kortikosteroid-Prämedikation beim CRS vom Grad 2, das andauert oder erneut auftritt, oder einem CRS vom Grad 3.
- Beschreibung des EKG-Schemas und der Behandlungsbedingungen auf Grundlage der EKG-Ergebnisse.
- Empfehlung zur sorgfältigen Überwachung von Patienten mit Herzerkrankungen, QT-Verlängerung und Risikofaktoren für Herzinsuffizienz.
- Informationen zur Bedeutung der Aufklärung von Patienten über das Risiko des CRS und die Notwendigkeit, dass diese bei auftretenden CRS-Symptomen unverzüglich ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren müssen.
- Informationen zur Bedeutung der Meldung von Nebenwirkungen und wie dabei vorzugehen ist.

Die Informationsmappe für Patienten:

- Packungsbeilage.
- Anleitung für den Patienten.

Anleitung für den Patienten:

- Informationen zum Risiko des mit KIMMTRAK assoziierten CRS inklusive einer Beschreibung der Symptome.
- Informationen zur Bedeutung der unverzüglichen Kontaktaufnahme mit einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, sobald beim Patienten CRS-Symptome auftreten.
- Einzelheiten darüber, welchen Überwachungszeitplan der Patient zu erwarten hat.
- Informationen zur Bedeutung der Meldung von Nebenwirkungen und wie dabei vorzugehen ist.

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

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

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.

Tabelle 3-20: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungstätigkeiten nach Sicherheitsaspekten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Wichtiges identifiziertes Risiko)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Hinweise zur Prämedikation, Überwachung und Behandlung von CRS je nach Schweregrad (Fachinformation, Abschnitt 4.2). - Warnhinweis, dass Tebentafusp ein CRS verursachen kann, was zu erwarten ist und wie ein CRS zu behandeln ist (Fachinformation, Abschnitt 4.4). - Warnhinweis zur Überwachung von Patienten mit Herzerkrankungen, QT-Verlängerung und Risikofaktoren für Herzversagen (Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 4.4). - Empfehlung zur Durchführung eines EKGs bei allen Patienten vor und nach der Behandlung mit Tebentafusp (Fachinformation, Abschnitt 4.4.) - Warnung an den Patienten, bei Auftreten von CRS-Symptomen sofort den Arzt oder das Pflegepersonal zu informieren oder dringend einen Arzt aufzusuchen (Packungsbeilage, Abschnitt 2). - Hinweis, dass dem Patienten Flüssigkeit per Infusion verabreicht und die Kortikosteroiddosis angepasst werden kann, um niedrigem Blutdruck aufgrund von CRS vorzubeugen (Fachinformation, Abschnitt 4.2 und Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 3).	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: - Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: - Keine.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Wichtiges identifiziertes Risiko)	- Warnung an den Patienten, vor der Verabreichung von Tebentafusp mit dem Arzt oder dem Pflegepersonal über Herzprobleme, einschließlich QT-Intervall-Verlängerung, zu sprechen (Packungsbeilage, Abschnitt 2). - Darstellung als unerwünschte Wirkung in der Fachinformation, Abschnitt 4.8. - Darstellung als Nebenwirkung in der Packungsbeilage, Abschnitt 4. - Eingeschränkte Verschreibung. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: - Behandlungsleitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe - Leitfaden für Patienten.	
Akute Hautreaktionen (Wichtiges identifiziertes Risiko)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Hinweise zum Umgang mit akuten Hautreaktionen je nach Schweregrad (Fachinformation, Abschnitt 4.2). - Warnung, dass Tebentafusp akute Hautreaktionen hervorrufen kann, was zu erwarten ist und wie akute Hautreaktionen zu behandeln sind (Fachinformation, Abschnitt 4.4). - Warnung an den Patienten, bei Auftreten von Symptomen von Hautreaktionen sofort den Arzt oder das Pflegepersonal zu informieren oder dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen (Packungsbeilage, Abschnitt 2). - Darstellung als unerwünschte Wirkung in der Fachinformation, Abschnitt 4.8. - Darstellung als Nebenwirkung in der Packungsbeilage, Abschnitt 4. - Eingeschränkte Verschreibung. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: - Keine.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: - Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: - Keine.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Verwendung in Schwangerschaft und Stillzeit (Fehlende Informationen)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Warnung vor der Anwendung von Tebentafusp während der Schwangerschaft (Fachinformation, Abschnitt 4.6 und Packungsbeilage, Abschnitt 2). - Empfehlung zur Anwendung einer wirksamen Empfängnisverhütung (Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.6 und Packungsbeilage, Abschnitt 2). - Hinweis, dass keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt wurden (Fachinformation, Abschnitte 4.6 und 5.3). - Warnhinweis, dass das Stillen während der Behandlung mit Tebentafusp unterbrochen werden sollte (Fachinformation, Abschnitt 4.6 und Packungsbeilage, Abschnitt 2). - Eingeschränkte Verschreibung. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: - Keine.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: - Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: - Keine.
Anwendung bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Herzerkrankung (Fehlende Informationen)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Warnung zur Überwachung von Patienten mit Herzerkrankungen, QT-Verlängerung und Risikofaktoren für Herzversagen (Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 4.4). - Empfehlung zur Durchführung eines EKGs bei allen Patienten vor und nach der Behandlung mit Tebentafusp (Fachinformation, Abschnitt 4.4) - Hinweis, dass Patienten mit klinisch bedeutsamen Herzerkrankungen von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 5.1).	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: - Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: - Keine.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Anwendung bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Herzerkrankung (Fehlende Informationen)	- Warnung an die Patienten, vor der Verabreichung von Tebentafusp mit ihrem Arzt oder dem Pflegepersonal über Herzprobleme, einschließlich der Verlängerung des QT-Intervalls, zu sprechen (Packungsbeilage, Abschnitt 2). - Eingeschränkte Verschreibung. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	
CRS: cytokine release syndrome; EKG: Elektrokardiogramm		

Die Angaben aus Tabelle 3-20 stammen aus dem Risk-Management-Plan für Kimmtrak® (Tebentafusp) (Immunocore Ireland Ltd., 2022). Konkrete Angaben zur Umsetzung der genannten Maßnahmen zur Risikoreduzierung finden sich in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.3.

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 bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Tebentafusp ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

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.

Die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.3 entstammen der Fachinformation (Europäische Kommission, 2022). Die Informationen in Abschnitt 3.4.4 wurden dem Risk-Management-Plan entnommen (Immunocore Ireland Ltd., 2022).

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. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2022. *KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2022)* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/anx_155304_de.pdf [Accessed 17.04.2022].
2. IMMUNOCORE IRELAND LTD. 2022. EU Risk Management Plan for KIMMTRAK (Tebentafusp). Version 1.0.

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 3-21 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 3-21 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 3-21: 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)
1	Bestimmung des Genotyps	Mit KIMMTRAK behandelte Patienten müssen einen HLA-A*02:01-Genotyp aufweisen, der mittels eines validierten HLA-Genotypisierungssassays nachgewiesen wurde (Seite 2, Abschnitt 4.2 der Fachinformation)	ja
2	Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten drei Verabreichungen	Die ersten drei Dosen KIMMTRAK sind in einem stationären Umfeld zu verabreichen, mit Überwachung auf Anzeichen und Symptome des CRS über Nacht für mindestens 16 Stunden. Vitalzeichen sind vor Dosisgabe und danach mindestens alle 4 Stunden bis zum Abklingen der Symptome zu überwachen. Sofern klinisch angezeigt, ist eine häufigere Überwachung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts vorzunehmen (Seite 6, Abschnitt 4.2 der Fachinformation)	ja
3	Infusionsgabe vor Verabreichung	Zur Minimierung des Risikos einer mit dem CRS assoziierten Hypotonie ist auf Grundlage der klinischen Bewertung und des Volumenstatus des Patienten vor Beginn der KIMMTRAK-Infusion diesem Flüssigkeit intravenös zu verabreichen (Seite 3, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).	ja

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)
4	Vitalzeichenüberwachung für 4 Stunden bei den ersten drei Verabreichungen, 60 Minuten nach Verabreichung in den ersten drei Monaten, danach 30 Minuten für alle weiteren Verabreichungen	Wenn während einer der ersten drei KIMMTRAK-Infusionen bei Patienten eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sind die Patienten bei den darauffolgenden drei Infusionen mindestens 4 Stunden lang jeweils stündlich in einem ambulanten Umfeld zu kontrollieren. <u>Anschließende Behandlungsdosen</u> Sobald eine Dosis von 68 µg vertragen wird, (d. h. keine Hypotonie vom Grad ≥ 2 , die eine medizinische Intervention erfordert), können Folgedosen in geeigneten ambulanten Versorgungseinrichtungen verabreicht werden. Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten zu beobachten. Patienten, die mindestens 3 Monate lang ambulant mit KIMMTRAK behandelt wurden, ohne dass es zu Unterbrechungen kam, die länger als 2 Wochen dauerten, kann die ambulante Kontrolle anschließender Dosismengen nach jeder Infusion auf ein Minimum von 30 Minuten verringert werden (Seite 6 f., Abschnitt 4.2 der Fachinformation)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand 04.2022 (Europäische Kommission, 2022).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, 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 3-21 bei.

Vor Beginn der Therapie mit Tebentafusp ist eine einmalige Bestimmung des Genotyps notwendig. Für die ersten drei Verabreichungen des Arzneimittels ist ein stationärer Aufenthalt mit der Verweildauer von jeweils einem Tag notwendig. Zudem ist eine Infusionsgabe vor Verabreichung sowie eine Vitalzeichenüberwachung im Rahmen der ambulanten

Verabreichungen vorgesehen. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers sind für diese notwendigen Leistungen keine Anpassungen des EBM erforderlich (siehe Abschnitt 3.3.4).

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

Die verwendete EBM-Version ist in der Fassung mit Wirkung vom 1. April 2022.

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.

Nicht zutreffend.

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. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2022. KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2022) [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/anx_155304_de.pdf [Accessed 17.04.2022].