

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

### **Modul 3 A**

*Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des  
Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach  
vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen  
ab 12 Jahren und Erwachsenen*

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

Stand: 18.07.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
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 .....	12
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 .....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	107
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	108

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2017) nach (1).....	19
Tabelle 3-2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2017) nach (1) .....	20
Tabelle 3-3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2017) nach (1).....	21
Tabelle 3-4: Klinische und pathologische Tumorstadieneinteilung des malignen Melanoms nach der 8. Fassung der AJCC-Klassifikation (AJCC 2017) nach (1).....	22
Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C43 .....	30
Tabelle 3-6: Inzidenz und rohe Inzidenzraten des malignen Melanoms der Haut (ICD-10 C43) bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren in Deutschland in den Jahren 2014-2018; Datenbasis ZfKD .....	32
Tabelle 3-7: Inzidenz und rohe Inzidenzraten des malignen Melanoms der Haut (ICD-10 C43) bei Erwachsenen ab 18 Jahren in Deutschland in den Jahren 2014-2018; Datenbasis ZfKD .....	33
Tabelle 3-8: Prävalenz und rohe Prävalenzraten des malignen Melanoms der Haut (ICD-10 C43) in Deutschland in den Jahren 2014-2018; Datenbasis ZfKD.....	34
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz des malignen Melanoms bei Kindern und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren für Deutschland in 2022–2027 .....	35
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms bei Erwachsenen für Deutschland in 2022–2027 .....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	37
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit einem malignen Melanom in Deutschland .....	39
Tabelle 3-13: Anteil der Tumorstadien am Melanom insgesamt in Deutschland.....	40
Tabelle 3-14: Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland.....	43
Tabelle 3-15: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation – Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren.....	43
Tabelle 3-16: Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland.....	46
Tabelle 3-17: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation – Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren .....	47
Tabelle 3-18: Summe der Patientenpopulationen zur Herleitung der Zielpopulation .....	48
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-24: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT .....	70
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	73
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	75
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	76
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78
Tabelle 3-29: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung .....	91
Tabelle 3-30: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	93
Tabelle 3-31: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® .....	96
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	107

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate nach Geschlecht für die Jahre 1999-2018/2019 und Prognose bis 2022 beim malignen Melanom .....	31
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für die Jahre 2017-2018 beim malignen Melanom .....	32
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation .....	38

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABCDE	Asymmetrie, Begrenzung, Color [Farbe], Durchmesser, Erhabenheit
AJCC	American Joint Committee on Cancer
allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
BRAF	Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf
CDKN2A	Cyclin-abhängige Kinase Inhibitor 2A
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DMFS	Distant-metastasis-free Survival (Fernmetastasenfreies Überleben)
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
EURD	European Union reference dates
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE-Bund	Gesundheitsberichtserstattung des Bundes
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-Host-Krankheit
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses)
i. B.	Im Bereich
ICCC-3	International Classification of Childhood Cancer 3rd edition
ICD	International Classification of Diseases
IgG4	Immunglobuline vom G4-Typ
ICH	Immunhistochemisch
IU	International Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KG	Körpergewicht
KIT	Rezeptor-Tyrosin-Kinase
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
M	Metastasis (Metastase)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAP	Mitogen-Activated Protein
MC1R	Melanocortinrezeptor 1
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
MwSt.	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma Oncogene
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1/L2	Programmed Cell Death-Ligand 1/Ligand 2
PREX2	Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphate-Dependent Rac Exchange Factor 2
PSURs	Periodic Safety Update Reports
RAF	Rat Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RFS	Recurrence-free Survival
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
T	Tumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxischer epidermaler Nekrolyse
TERT	Elomerase-Reverse-Transcriptase
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
TRM	Tumorregister München
ULN	Upper limit of normal (oberer Normwert)
USA	United States of America
UV	Ultraviolett
VOD	Veno-occlusive disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
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.*

Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt (1).

Die Zulassung für das hier vorliegende Anwendungsgebiet erfolgte am 22.06.2022 (Dossierkodierung A) gemeinsam mit der Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Dossierkodierung B).

Aufgrund der bereits erfolgten Nutzenbewertung zu Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion für Erwachsene (2019-04-01-D-446) werden im Tumorstadium III für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren betrachtet. Insgesamt werden somit in der hier vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet A zwei Patientenpopulationen einbezogen:

- 1.) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion
- 2.) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion.

#### ***Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren***

MSD folgt dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Beobachtendes Abwarten“ für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (2).

#### ***Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren***

Für die Patientenpopulationen Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion folgt MSD der vom G-BA festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“. Folgende Therapien wurden vom G-BA als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: (a) Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) und (b) Nivolumab (3).

### **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).*

#### ***Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren***

Am 12.08.2021 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-162) mit dem G-BA statt. Die Ergebnisse des Beratungsgesprächs wurden vom G-BA in der finalen Niederschrift vom 21.10.2021 festgehalten.

Der G-BA hat für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten“ als zVT bestimmt (2). Zum Zeitpunkt der Beratung waren die Wirkstoffe Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b zugelassen, der Wirkstoff Interferon alfa-2a ist jedoch bereits seit 15.10.2020 außer Vertrieb. Am 15.10.2021 wurde der Wirkstoff Interferon alfa-2b ebenfalls vom Markt genommen (4, 5). Somit steht Interferon alfa nicht mehr in der Versorgung zur Verfügung und „Beobachtendes Abwarten“ bleibt die einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der zVT „Beobachtendes Abwarten“ für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion. Im Rahmen der klinischen Studie KEYNOTE 716 ist die Operationalisierung des „Beobachtenden Abwartens“ als Placebo-Gabe durchgeführt worden. Dieser Vergleich wird im vorliegenden Nutzendossier dargestellt.

### ***Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren***

Ein weiteres Beratungsgespräch zur zVT fand am 21.10.2021 mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2021-B-272). Die Ergebnisse des Beratungsgesprächs wurden vom G-BA in der finalen Niederschrift vom 22.12.2021 festgehalten.

Für die angefragte Population der „Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion“ vergab der G-BA „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zVT.

Der G-BA hatte im Beratungsgespräch weitergehend erläutert, dass im Rahmen einer klinischen Studie (a) Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) und (b) Nivolumab als geeignete Komparatoren infrage kommen (3).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion.

Ferner bestätigte der G-BA, dass lediglich die dem Anwendungsgebiet hinzugekommenen Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren im Tumorstadium III Gegenstand der Nutzenbewertung sind.

*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 Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Pembrolizumab (1) und den finalen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen, die zwischen dem G-BA und MSD am 12.08.2021 und am 21.10.2021 stattgefunden haben (2, 3).

### **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. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung vom 12. August 2021: 2021-B-162 Pembrolizumab zur Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung vom 21. Oktober 2021: 2021-B-272 Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. 2021.
4. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 30.11.2021 über den Widerruf der durch die Entscheidung K(2000)574 erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "IntronA - Interferon alfa-2b" auf Antrag des Zulassungsinhabers. 2021. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211130153944/dec\\_153944\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211130153944/dec_153944_de.pdf). [Zugriff am: 11.05.2022]
5. Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH. IFA-Auftragsbestätigung zur außer Vertriebnahme von IntronA. 2021.

## 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.*

#### **Definition/Grundlagen malignes Melanom**

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Hauttumor, der durch Entartung von melanozytären Zellen (Pigmentzellen) entsteht. Ebenfalls zu den bösartigen Hauttumoren zählen das Basalzellkarzinom und das kutane Plattenepithelzellkarzinom, hierbei handelt es sich jedoch um nicht melanozytäre Formen. Das maligne Melanom der Haut wird auch als kutanes Melanom bezeichnet. Neben den kutanen Melanomen gibt es auch die seltenen mukosalen Melanome, welche aus in Schleimhäuten präsenten Melanozyten hervorgehen können (1). Die Kodierung gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2021 (ICD-10-GM Version 2021) lautet: C43 „Bösartiges Melanom der Haut“ (2). Nach der internationalen Klassifikation der Krebserkrankungen bei Kindern [(International Classification of Childhood Cancer 3rd edition (ICCC-3)] fällt das Melanom unter „andere maligne epitheliale Neoplasien und maligne Melanome“. Dies ist eine heterogene Gruppe von Neoplasien. Unter die Kategorie „Maligne Melanome“ fallen Tumore die den ICD-O-3 Codes 8720–8780 und 8790 zur Histologie und den ICD-O-3 Codes 000-809 zur primären Tumorlokalisation entsprechen und den Verhaltensschlüssel 3 haben, also ein malignes Verhalten aufweisen (3, 4). Das Deutsche Kinderkrebsregister klassifiziert Tumore anhand ICC-3 (5).

#### **Ursachen/Ätiologie/Pathogenese**

Melanome entwickeln sich in über 90 % der Fälle als Primärtumor der Haut ausgehend von den Melanozyten der basalen Epidermisschicht. Seltener entstehen Melanome beispielsweise auch aus Pigmentzellen der Dermis, der Schleimhäute oder des Gastrointestinaltraktes. Es gibt vier Haupttypen des malignen Melanoms, die häufigste Form ist das superfiziell spreitende Melanom. Charakteristisch hierfür sind die verschiedenen Farbtöne (schwarzbraun und rosa bis grau) sowie die bevorzugte Lokalisation am Rumpf. Des Weiteren gibt es das noduläre Melanom, das Lentigo-maligna-Melanom und das akrolentiginöse Melanom (6) (siehe auch Histologische und molekularpathologische Diagnostik des malignen Melanoms).

Während das maligne Melanom vor wenigen Jahrzehnten noch als ein seltener Tumor galt, ist es in Deutschland laut des aktuellsten Datenstands des Robert Koch-Instituts (RKI) bei Frauen

die viert- und bei Männern die fünfthäufigste Krebsart (7). Es ist für mehr als 90 % aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich (1). Bei Kindern- und Jugendlichen vor der Pubertät gelten Melanome als sehr selten (5). Für Jugendliche zwischen 15 und 19 Jahren zeigte eine Analyse von Daten des US-amerikanischen nationalen Krebsregisters, dass das Melanom bereits die fünfthäufigste Krebsart ist (8).

Das maligne Melanom zeichnet sich durch eine sehr hohe Metastasierungsrate aus, daher können auch relativ kleine Melanome sehr früh zu Tochtergeschwülsten (Metastasen) führen. Aus diesem Grund ist eine frühzeitige Entfernung des Tumors für die Prognose der Erkrankung entscheidend (1, 6, 7).

Als wichtigster exogener Risikofaktor für die Entstehung eines malignen Melanoms wird eine übermäßige Exposition gegenüber ultraviolettem Licht (UV-Licht) angesehen (1). UV-Strahlung kann mit zahlreichen Komponenten der Zelle in Wechselwirkung treten, z. B. mit Membranlipiden, Proteinen und/oder Nukleinsäuren. UV-Strahlung kann außerdem über indirekte Reaktionswege zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies beitragen. Die Katalogisierung des gesamten Spektrums somatischer Mutationen im Gesamtgenom von Melanom-Metastasen konnte den Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Entstehung von malignen Melanomen eindeutig belegen (9). Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich auch bei Melanomen bei Patienten zwischen 11 und 20 Jahren (10).

Das maligne Melanom tritt entsprechend häufig aufgrund von intermittierender UV-Exposition (z. B. in Sommerurlaube) und schweren Sonnenbränden in der Kindheit und Jugend auf. Auch die Anzahl der in der Kindheit erworbenen, UV-induzierten, gutartigen Nävi gilt als ein wichtiger Risikofaktor für die Bildung von malignen Melanomen. Besonders gefährdet sind vor allem hellhäutige Menschen mit roten oder blonden Haaren vom Hauttyp I, die zu Sommersprossenbildung neigen, nicht bräunen und leicht einen Sonnenbrand bekommen (1, 7).

Mittlerweile gibt es Hinweise, dass das maligne Melanom autosomal dominant vererbbar ist, da ca. 5-12 % der Patienten mindestens einen Verwandten ersten Grades aufweisen, der ebenfalls an einem malignen Melanom erkrankt ist. So konnte durch die genetische Analyse von Familien mit hoher Melanom-Inzidenz beispielsweise das für den Cyclin-abhängigen Kinase Inhibitor 2A (CDKN2A) kodierende Gen als Prädispositionsgen identifiziert werden. Dieses ist in Familien, bei denen gehäuft ein malignes Melanom auftritt, in 25-40 % der Fälle mutiert (1, 11).

Um das Hautkrebsrisiko zu minimieren, werden vor allem die Anwendung von Schutzmaßnahmen vor UV-Strahlung (Vermeidung starker Sonnenstrahlexposition, Tragen geeigneter Kleidung, Anwendung von Sonnenschutzmitteln) und Maßnahmen zur Hautkrebsfrüherkennung empfohlen. Diese Maßnahmen werden für Kinder und Jugendliche sowie für Erwachsene empfohlen. Seit 2008 haben gesetzlich Versicherte ab dem Alter von 35 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf eine Hautuntersuchung durch entsprechend qualifizierte Haus- und Hautärzte. Dies ermöglicht die frühzeitige Erkennung des Tumors und führt somit zu einer Verbesserung der Prognose. Des Weiteren wird eine Selbstuntersuchung der Haut

durch die Patienten empfohlen. Hautveränderungen sollen dabei anhand der sogenannten ABCDE-Regel charakterisiert werden (Asymmetrie, Begrenzung, Color [Farbe], Durchmesser, Erhabenheit). Bei entsprechenden Auffälligkeiten sollte ein Arzt aufgesucht werden (6, 12, 13). Die ABCDE-Regel eignet sich nicht bei präpubertären Kindern unter 10 Jahren (14). Sie ist, unter besonderer Berücksichtigung des Erhabenheitskriteriums, für Melanome bei älteren Kindern und Jugendlichen jedoch ebenfalls geeignet. Zusätzlich sollte bei Kindern und Jugendlichen auf amelanotische, blutende, farbungleichmäßige sowie neu auftretende Hautveränderungen geachtet werden (15).

### **Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose des malignen Melanoms**

Beim malignen Melanom hat sich die Inzidenz in Deutschland seit 1970 mehr als verfünffacht. Dieser Anstieg kann unter anderem mit einem veränderten Freizeitverhalten erklärt werden, wie z. B. die zunehmende Beliebtheit von Outdoor-Aktivitäten im Sport und Freizeitbereich sowie die seit den 1960er Jahren zunehmenden Urlaubsreisen in sonnige Regionen. Durch die Einführung des Hautkrebsscreenings 2008 ist ein weiterer Anstieg der Erkrankungsrate zu erkennen, welcher vor allem die frühen Erkrankungsstadien betrifft. Eine vermehrte Aufmerksamkeit für verdächtige Hautveränderungen bei Betroffenen und Ärzten kann ebenso beim Anstieg der Erkrankungsrate eine Rolle spielen, wie z. B. eine verbesserte Erfassung ambulant behandelter Tumoren in den Krebsregistern (7). Analog zur Erkrankungsrate bei Erwachsenen, stieg laut Daten aus den USA, ebenfalls die Erkrankungsrate von Kindern und Jugendlichen seit den 1970er Jahren bis in die 2000er Jahre an (5, 16). Aktuelle Studien deuten allerdings, wie auch bei Erwachsenen, auf einen rückläufigen Trend hin (17). Dies kann u.a. auf den vermehrten Gebrauch von Sonnenschutzkleidung und Sonnenschutzmitteln sowie auf die Verabschiedung strengerer Vorschriften für die Nutzung von Solarien zurückgeführt werden (18).

Die aktuellen Zahlen des RKI zur Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland liegen für das Jahr 2018 vor. In diesem Jahr sind in Deutschland 10.880 Frauen und 12.010 Männer neu an einem Melanom erkrankt (7). Für das Jahr 2022 wurden 11.300 Neuerkrankungen für Frauen bzw. 13.900 Neuerkrankungen für Männer prognostiziert. Die 5-Jahres-Prävalenz wird vom RKI mit 49.200 Frauen und 49.400 Männern, die 10-Jahres-Prävalenz wird mit 90.800 Frauen und 86.200 Männer angegeben. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 62 Jahren, Männer erkranken im Mittel sechs Jahre später. Die Prognose beim malignen Melanom ist in Deutschland gut: Das relative 5-Jahres-Überleben liegt bei Frauen und Männer bei 95 % bzw. 93 % und das relative 10-Jahres-Überleben bei 94 % bzw. 93 %. Das Erkrankungsalter hat auf die Prognose keinen wesentlichen Einfluss (7).

Kinder und Jugendliche sind vom malignen Melanom kaum betroffen. Mit einer Inzidenz von 0,7–0,8 pro 1.000.000 bei Kindern jünger als 10 Jahre gilt das maligne Melanom in diesem Alter als seltenes Leiden (19). Die Inzidenz steigt jedoch vom Kleinkind- zum Jugendalter (20). Im Jahr 2017 waren in Deutschland ca. 65 Kinder und Jugendliche zwischen 10 und 19 Jahren an einem Melanom erkrankt (21). Das deutsche Kinderkrebsregister berichtet basierend auf Daten der Jahre 1980-2018 Inzidenzraten von 36 Neuerkrankungen pro 1.000.000 Kinder und Jugendliche zwischen 10 und 14 Jahren und 20 Neuerkrankungen pro 1.000.000 Jugendliche



zwischen 15 und 18 Jahren (5). Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 90 %. Dieser Befund stimmt mit den Angaben in einem Review überein, in dem die 5-Jahres Überlebensrate mit 87–95 % beziffert wird (20). Eine kleinere Studie mit 60 Kindern und Jugendlichen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz berichtet eine 3-Jahres-Überlebensrate von 100 % (22). Somit ist die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Kindern und Jugendlichen mit der von Erwachsenen vergleichbar.

Das Überleben der Patienten hängt entscheidend vom jeweiligen Tumorstadium ab. Die Einteilung in die Tumorstadien basiert auf der Klassifikation des American Joint Committee of Cancer (AJCC) (Erläuterungen hierzu siehe Klassifikation/Stadieneinteilung des primären kutanen Melanoms).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die aktuell gültige 8. Fassung der AJCC-Klassifikationen von 2017, die seit dem Jahr 2018 verbindlich ist (23). Für Patienten im Tumorstadium I konnte in internationalen Daten eine nur minimale Einschränkung der Überlebenswahrscheinlichkeit (5-Jahres-Überlebensrate von 98 %) gezeigt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate im Tumorstadium II betrug 90 %, im Tumorstadium III 77 % (24). Aktuelle Angaben zur Überlebensrate im Tumorstadium IV werden hingegen nicht berichtet, da sich diese durch die Einführung von Immuntherapien und systemischen Therapien für Patienten im Tumorstadium IV stark verbessert haben und somit nur begrenzte Aussagen aus historischen Daten möglich sind. Eine landesweite Studie basierend auf 407.386 Melanompatienten in den USA beschreibt z. B. das 1-Jahres-Überleben für Patienten im Tumorstadium IV in einem Bereich von ca. 40 % bis 58 % in Abhängigkeit der Therapieform, wobei Patienten, die mit einer Immuntherapie behandelt wurden, die besseren Prognosen hatten (25).

Daten aus Deutschland aus den Jahren 2016-2018 bestätigen die oben genannten Prognosen. Das RKI berichtet eine 5-Jahres-Überlebensrate von annähernd 100 % für Patienten im Tumorstadium I, von 86 % bzw. 82 % für Frauen und Männer im Tumorstadium II, von 72 % bzw. 60 % im Tumorstadium III und von 32 % bzw. 19 % im Tumorstadium IV (7). Eine aktuelle Studie aus Deutschland mit 1.817 Patienten zeigt 5-Jahres-Überlebensraten im Tumorstadium II von 74 %, im Tumorstadium III von etwa 61 % und im Tumorstadium IV 32 % (26).

Im Tumorstadium I sind laut internationalen Daten die 5-Jahres-Überlebensraten mit 99 % und 97 % für beide Substadien IA und IB kaum eingeschränkt (24). Im Tumorstadium II zeigt sich jedoch ein erheblicher Unterschied hinsichtlich den Überlebensaussichten zwischen den Substadien. Die Prognose verschlechtert sich mit zunehmender Tumordicke und bei Ulzeration des Primärtumors (1, 7). Internationale Daten zeigten 5-Jahres-Überlebensraten von 94 % (Tumorstadium IIA), 87 % (Tumorstadium IIB) bzw. 82 % (Tumorstadium IIC) (24). Die oben genannte Studie aus Deutschland zeigt 5-Jahres-Überlebensraten von entsprechend 82 % (Tumorstadium IIA), 71 % (Tumorstadium IIB) bzw. 52 % (Tumorstadium IIC) (26).

Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen oder sogenannten In-transit-Metastasen (Metastasen in den ableitenden Lymphwegen) bzw. Satelliten-Metastasen (Metastasen in

unmittelbarer Umgebung des Primärtumors) werden die Patienten in Tumorstadium III eingeordnet. Für die Einteilung in die Substadien IIIA-IIID spielen die Anzahl der beteiligten metastasierten Lymphknoten, die Tumorlast (Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung), das Vorhandensein von In-transit- oder Satelliten-Metastasen und der Ulzerationsstatus des Primärtumors eine Rolle. Ähnlich wie im Tumorstadium II, sind auch Patienten im Tumorstadium III eine prognostisch sehr heterogene Gruppe: So zeigen internationale Daten, dass das 5-Jahres-Überleben im Tumorstadium IIIA 93 %, im Tumorstadium IIIB 83 %, im Tumorstadium IIIC 69 %, und im Tumorstadium IIID nur noch 32 % beträgt (24). Wiederum bestätigen Daten aus Deutschland diesen Trend und zeigten 5-Jahres-Überleben von 84 %, 68 %, 47 %, und 40 % entsprechen für Tumorstadium IIIA bis IIID (26). Tumorstadium IV, welches durch das Vorhandensein von Fernmetastasen charakterisiert ist, wird nicht in pathologische Substadien untergliedert.

Wie bei Erwachsenen, sind auch bei Kindern und Jugendlichen die Tumordicke sowie das Tumorstadium bei der Erstdiagnose ein wichtiger Prädiktor für die Prognose. Bei Kindern im Tumorstadium IV liegt die mediane Überlebenszeit bei weniger als einem Jahr und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei knapp 12 % (27).

### **Klinische Symptome beim malignen Melanom**

Melanome im frühen Tumorstadium verursachen meist keine Beschwerden und werden häufig entweder im Rahmen des Hautkrebsscreening durch Haus- oder Hautärzte entdeckt oder von den Patienten bzw. deren Partnern, wenn ein Muttermal neu auftritt oder sich ein bereits vorhandenes Muttermal verändert. Bei manchen Melanomen kann es auch zu Juckreiz oder kleinen Blutungen im Bereich des Tumors kommen. Die geringe Symptomatik sagt jedoch nichts über die Prognose aus – entscheidend ist hierbei unter anderem die Eindringtiefe des Primärtumors. Ist dieser bereits in tiefere Hautschichten vorgedrungen, bekommen die entarteten Zellen Zugang zu den Blut- und Lymphgefäßen; dies hat zur Folge, dass die Metastasierung in die Lymphknoten bzw. in andere Organe erfolgen kann, wie z. B. in die Lunge, die Knochen, die Leber oder das Gehirn, was wiederum die Prognose verschlechtert (6).

Aufgrund der geringen Symptomatik wird Melanom-Patienten nach der Therapie eine engmaschige Kontrolle empfohlen, um das erneute Auftreten der Erkrankung frühzeitig zu entdecken. Für die Patienten, bei denen eine vollständige Resektion des Tumors erfolgt ist, soll eine risikoadaptierte Nachsorge über einen Zeitraum von zehn Jahren erfolgen. Die aktuellen Leitlinien empfehlen z. B. für Patienten in den Tumorstadien IIC-IV in den ersten fünf Jahren eine intensive Nachsorge in deren Rahmen alle drei Monate eine Untersuchung auf Rezidive, Metastasen oder Zweitmelanome erfolgen soll. Anschließend wird für weitere fünf Jahre alle sechs Monate eine Untersuchung empfohlen. Für Patienten in den Tumorstadien IA-IIB können die Abstände zwischen den einzelnen Untersuchungen länger sein. Nach zehn Jahren wird eine regelmäßige Selbstuntersuchung und eine jährliche Ganzkörperuntersuchung als ausreichend angesehen (1). Für Kinder und Jugendliche gibt es keine gesonderten Nachsorgeempfehlungen.

### **Diagnose des malignen Melanoms**

Eine klinische Verdachtsdiagnose kann bereits durch die gründliche Inspektion der Hautveränderung erfolgen. Eine genauere Beurteilung der verdächtigen Stelle wird dann mit Hilfe eines Dermatoskopes durchgeführt, das auch kleinste Veränderungen sichtbar macht. Die Inspektion erfolgt nach den Kriterien der ABCDE-Regel (Asymmetrie, Begrenzung, Color [Farbe], Durchmesser, Erhabenheit). Wenn Kriterien der ABCDE-Regel erfüllt sind, deutet dies auf ein malignes Melanom hin. Um zwischen einem malignen Melanom und anderen Hautveränderungen genauer unterscheiden zu können, können auch andere Untersuchungsmethoden, z. B. eine konfokale Lasermikroskopie durchgeführt werden. Besteht der Verdacht auf ein malignes Melanom, dann soll die gesamte Haut des Körpers (inklusive angrenzender und einsehbarer Schleimhäute) inspiziert werden sowie die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen erfolgen. Ist die Diagnose „malignes Melanom“ klinisch gesichert, werden eine komplette Exzision des Primärtumors und die histologische Sicherung der Diagnose empfohlen (1).

Bei Kindern vor der Pubertät ist die Diagnose ungleich schwieriger, da Melanome bei jüngeren Kindern häufig atypisch sind und die Kriterien der ABCDE-Regel nicht erfüllt werden. Somit lassen sich maligne Melanome bei Kindern nur schwer von harmlosen Hautveränderungen unterscheiden (19). Bei Kindern und Jugendlichen über 10 Jahren können Melanome, analog zu Erwachsenen und unter besonderer Berücksichtigung des Erhabenheitskriteriums, mittels der ABCDE-Regel diagnostiziert werden. Zusätzlich sollten bei Kindern und Jugendlichen auf amelanotische, blutende, farbungleichmäßige sowie neu auftretende Hautveränderungen geachtet werden (15).

In Abhängigkeit der Eingruppierung des Tumors nach der sogenannten Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation (Tumor-Node-Metastasis; siehe auch Klassifikation/Stadieneinteilung des primären kutanen Melanoms) werden weitere Untersuchungsmethoden in der initialen Ausbreitungsdiagnostik für Melanompatienten empfohlen, wie z. B. die Lymphknoten-Sonographie, die Schnittbildgebung oder die Magnetresonanztomographie des Kopfes (1).

### **Klassifikation/Stadieneinteilung des primären kutanen Melanoms**

Die Klassifikation und Tumorstadieneinteilung des kutanen Melanoms erfolgen anhand der international anerkannten Richtlinien des AJCC. Die TNM-Klassifikation ist der Standard für die histopathologische Beurteilung des Melanoms und beschreibt das Ausmaß der anatomischen Ausbreitung des Tumors. Die TNM-Klassifikation ist entscheidend für die Einordnung von Tumoren und für die Erstellung von Leitlinien, die auf dieser Einteilung beruhen. Maligne Melanome werden anhand der Tumordicke des Primärtumors (T-Klassifikation), der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten (N-Klassifikation) und der Anzahl von Fernmetastasen (M-Klassifikation) klassifiziert. Aktuell gilt die 8. Fassung der AJCC-Klassifikation, in der eine detailliertere Einteilung der Patienten im Tumorstadium III in die einzelnen Substadien erfolgt als zuvor. Diese wird anhand der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten, dem Umstand, ob die Metastasen klinisch oder pathologisch (klinisch

okkult) nachweisbar sind und ob In-transit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen vorhanden sind, vorgenommen. (1, 24, 28).

Nachfolgend wird die Klassifikation des kutanen Melanoms anhand der 8. Fassung der AJCC-Klassifikation genauer dargestellt (siehe Tabelle 3-1, Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3) (1, 24).

### ***T-Klassifikation***

Bei der T-Klassifikation wird die Tumordicke nach Breslow bestimmt, welche einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt. Des Weiteren erfolgt eine Einteilung in „Tumor mit Ulzeration“ und „Tumor ohne Ulzeration“. Eine Ulzeration beschreibt eine sogenannte geschwürige Veränderung des Tumors, d. h. dieser blutet, nässt oder bildet eine Kruste. Bei Tumoren  $\leq 1,0$  mm wird zusätzlich die Mitoserate bestimmt. Nachfolgend ist die T-Klassifikation der 8. Fassung der AJCC-Klassifikation dargestellt (siehe Tabelle 3-1) (1, 24).

Tabelle 3-1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2017) nach (1)

<b>T-Klassifikation</b>	<b>Tumordicke</b>	<b>Ulzeration</b>
Tx	keine Angabe (k. A.)	Primäre Tumordicke und Ulzeration kann nicht bestimmt werden.
T0	k. A.	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	$\leq 1,0$ mm	a: ohne Ulzeration $< 0,8$ mm b: mit Ulzeration oder ohne Ulzeration $\geq 0,8$ mm
T2	$> 1,0-2,0$ mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	$> 2,0-4,0$ mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	$> 4,0$ mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
k. A.: keine Angabe; mm: Millimeter		

### ***N-Klassifikation***

Bei der N-Klassifikation wird die Anzahl der metastatisch befallenen regionären Lymphknoten sowie das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung (Tumorlast) bestimmt. Die Tumorlast wird durch das Vorhandensein von klinisch okkulten Mikrometastasen (identifiziert bei einer Wächterlymphknoten-Biopsie durch immunhistochemische Methoden) oder Makrometastasen (klinisch nachweisbare Lymphknotenmetastasen, die pathologisch bestätigt wurden) definiert. Ebenso spielen In-transit-Metastasen bzw. Satelliten-Metastasen eine wichtige Rolle. Nachfolgend ist die N-Klassifikation der 8. Fassung der AJCC-Klassifikation dargestellt (siehe Tabelle 3-2) (1).

Tabelle 3-2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2017) nach (1)

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt	k. A.
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	k. A.
N1	0-1 LK	a: klinisch „okkult“ metastatisch befallener LK b: klinisch nachweisbarer metastatisch befallener LK c: kein befallener Lymphknoten + In-transit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
N2	1-3 LK	a: Zwei oder drei klinisch „okkulte“ metastatisch befallene LK b: Zwei oder drei metastatisch befallene LK, davon mind. ein klinisch diagnostizierter LK c: Ein befallene LK + In-transit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
N3	≥ 4 LK, oder ≥ 2 LK, + In-transit- oder Satelliten-Metastasen oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat	a: vier oder mehr klinisch „okkulte“ metastatisch befallene LK b: vier oder mehr metastatisch befallene LK, davon mind. ein klinisch diagnostizierter LK c: zwei oder mehr befallen LK + In-transit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen und/oder „verbackenes“ Lymphknoten-konglomerat
k. A.: keine Angabe; LK: Lymphknoten		

**M-Klassifikation**

Bei der M-Klassifikation werden die anatomische Lokalisation der Fernmetastase(n) sowie der Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) Wert bestimmt. Ein erhöhter LDH-Serumspiegel ist mit einer schlechten Prognose assoziiert und soll gemäß der aktuellen Leitlinie bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von Fernmetastasen bestimmt werden. Nachfolgend ist die M-Klassifikation der 8. Fassung der AJCC-Klassifikation dargestellt (siehe Tabelle 3-3) (1).

Tabelle 3-3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2017) nach (1)

<b>M-Klassifikation</b>	<b>Anatomische Lokalisation</b>	<b>Laktatdehydrogenase</b>
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	k. A.
M1a	Fernmetastasen im Bereich (i. B.) der Haut, Weichteile inkl. Muskel und /oder nicht regionale Lymphknoten	a(0): normal a(1): erhöht
M1b	Fernmetastasen i. B. der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a codierten Lokalisationen	b(0): normal b(1): erhöht
M1c	Fernmetastasen i. B. anderer viszeraler Lokalisationen ohne Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS); mit oder ohne Beteiligung der unter M1a oder M1b codierten Lokalisationen	c(0): normal c(1): erhöht
M1d	Fernmetastasen i. B. des ZNS; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a, M1b oder M1c codierten Lokalisationen	d(0): normal d(1): erhöht
i. B.: im Bereich; ZNS: Zentrales Nervensystem		

***Tumorstadieneinteilung des primären kutanen Melanoms***

Anhand der TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 3-1, Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3) erfolgt die Einteilung des malignen Melanoms nach der 8. Fassung der AJCC-Klassifikation in die klinischen und pathologischen Tumorstadien I-IV (siehe Tabelle 3-4) (1). Melanome bei Kindern und Jugendlichen werden analog zu Erwachsenen nach diesen Tumorstadien eingeteilt.

Tabelle 3-4: Klinische und pathologische Tumorstadieneinteilung des malignen Melanoms nach der 8. Fassung der AJCC-Klassifikation (AJCC 2017) nach (1)

Tumorstadium	Klinische Einteilung <sup>a</sup>			Pathologische Einteilung <sup>b</sup>		
	T	N	M	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
<b>IB</b>	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
<b>IIB</b>	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
<b>III</b>	Jedes T, Tis	N > N0	M0	-	-	-
<b>IIIA</b>	-	-	-	T1a/b–T2a	N1a oder N2a	M0
<b>IIIB</b>	T0	N1b, N1c	M0	T0	N1b, N1c	M0
	-	-	-	T1a/b–T2a	N1b/c oder N2b	M0
	-	-	-	T2b/T3a	N1a–N2b	M0
<b>IIIC</b>	-	-	-	T0	N2b, N2c, N3b oder N3c	M0
	-	-	-	T1a–T3a	N2c oder N3a/b/c	M0
	-	-	-	T3b/T4a	Jedes N ≥ N1	M0
	-	-	-	T4b	N1a–N2c	M0
<b>IIID</b>				T4b	N3a/b/c	M0
<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes T	Jedes N	M1

a: Die klinische Einteilung beinhaltet die Untersuchung von Gewebe des Primärtumors zur Feststellung der Tumordicke und/oder dessen Eindringtiefe in die Haut oder in das Bindegewebe und die klinische/radiologische Untersuchung auf Metastasen

b: Die pathologische Einteilung beinhaltet die Untersuchung von Gewebe des Primärtumors zur Feststellung der Tumordicke und/oder dessen Eindringtiefe in die Haut oder in das Bindegewebe und pathologische Informationen der regionären Lymphknoten nach teilweiser (z. B. Wächterlymphknotenbiopsie) oder vollständiger Lymphadenektomie

M: Metastase; N: Node; T: Tumor

### Histologische und molekularpathologische Diagnostik des malignen Melanoms

Unter den vier histopathologischen Subtypen des kutanen malignen Melanoms sind die häufigsten Formen das superfiziell spreitende Melanom (Häufigkeit ca. 60 %), das in seinem Aussehen sehr charakteristisch ist und die Kriterien der ABCDE-Regel häufig erfüllt sowie das noduläre Melanom (Häufigkeit ca. 20 %), welches durch ein vertikales Wachstum gekennzeichnet ist und in einen Knoten übergeht. Die Kriterien der ABCDE-Regel werden hier

oft nicht erfüllt und das noduläre Melanom wird meist erst diagnostiziert, wenn es ulzeriert. Seltener kommen das Lentigo-maligna-Melanom (Häufigkeit ca. 10 %), das sich oft auf bereits seit Jahren bestehenden dunkelbraunen bis schwarzen Pigmentläsionen bildet und meist im Bereich lichtexponierter Areale auftritt, sowie das akrolentiginöse Melanom (Häufigkeit ca. 5 %) vor, das vermehrt auf der Hand, der Fußsohle oder den Nägeln zu finden ist und häufig erst erkannt wird, wenn der Tumor ulzeriert. Die restlichen 5 % sind seltene Melanom-Varianten, zu denen z. B. das maligne Melanom der Schleimhäute, das desmoplastische maligne Melanom, das maligne Melanom auf großem kongenitalen Nävus oder das maligne Melanom bei unbekanntem Primärtumor gehören (29). Bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet man zwischen dem klassischen Melanom, dem kongenitalen Melanom, dem malignen Melanom auf großem kongenitalen Nävus und dem spitzoiden Melanom (19). Wie bei Erwachsenen ist auch bei Kindern und Jugendlichen das superfiziell spreitende Melanom der häufigste Melanotyp. Das bei jüngeren Kindern auftretende spitzoide Melanom ist bei Kindern, die älter als 10 Jahre sind, seltener (22). In einer Studie aus den USA ist die Häufigkeitsverteilung von pädiatrischen Patienten ( $\leq 21$  Jahre) analog zu der von Erwachsenen: das superfiziell spreitende Melanom tritt am häufigsten auf, gefolgt vom nodulären Melanom, dem Lentigo-maligna-Melanom und dem akrolentiginöse Melanom (30).

In zahlreichen Melanomen wurden außerdem Mutationen in den Onkogenen BRAF (Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf) und NRAS (Neuroblastoma Rat Sarcoma Oncogene) gefunden. Aktivierende Mutationen in diesen Genen führen zu einer Aktivierung des Mitogen-Activated Protein Kinase (MAP)-Weges und somit zu einer Verstärkung des Tumorwachstums und dem Fortschreiten der Erkrankung (31). Eine aktivierende BRAF-Mutation liegt bei ca. 50 % der Patienten mit einem malignen Melanom vor, wobei es sich meistens um eine Mutation im Codon 600 handelt, die zu einem Austausch von Valin (V) gegen Glutaminsäure (E) oder Lysin (K) führt (BRAF V600E/K-Mutation). Diese Mutation fördert z. B. die Proliferation von Tumorzellen (1, 32, 33). Eine NRAS-Mutation kann bei ca. 15 % der malignen Melanome nachgewiesen werden. Auch diese Mutation führt zu einer schlechten Prognose der Erkrankung. Eine BRAF-Mutation schließt eine NRAS-Mutation aus (1, 34-36). Der Anteil von Kindern und Jugendlichen mit einer aktivierenden BRAF-Mutation könnte möglicherweise noch höher sein. So zeigt eine Studie mit 15 Melanom Patienten zwischen 11 und 20 Jahren eine aktivierende BRAF-Mutation in 87 % der Patienten (10).

In ca. 14 % der Melanome wurde eine Mutation im Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphate-Dependent Rac Exchange Factor 2 (PREX2) entdeckt. Welche Rolle diese Mutation im Melanom spielt, ist jedoch noch unklar (37). Eher selten (in 5 % der akrolentiginösen Melanome und Schleimhautmelanome) findet sich eine aktivierende Mutation in der Rezeptor-Tyrosin-Kinase (KIT) (1, 38, 39). Der KIT-Rat Sarcoma (RAS)-Rat Fibrosarcoma (RAF)-Signalweg ist bei der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms äußerst relevant, da die oben beschriebenen Mutationen wichtige Angriffspunkte für eine zielgerichtete Therapie bieten (40). So empfiehlt die aktuelle deutsche Leitlinie ab Tumorstadium IIIB auf Mutationen in BRAF, NRAS bzw. KIT zu testen und gegebenenfalls eine entsprechende zielgerichtete Therapie einzuleiten (1).



## **Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes des Malignen Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen**

Zahlreiche Faktoren weisen darauf hin, dass es sich bei einem Malignen Melanom bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen im Wesentlichen um dieselbe Krankheit handelt. Dies wird zum einen durch gemeinsame prädisponierende Faktoren wie übermäßige UV-Exposition, Hellhäutigkeit mit roten oder blonden Haaren (Hauttyp I), schlechte Bräunungsfähigkeit, Sommersprossen, dysplastische Nävi und eine eventuell vorliegende Familienanamnese gezeigt (1, 7). Das klinische Bild des entstandenen Melanoms ähnelt im Jugendalter dabei dem von Erwachsenen; die meisten Tumore entstehen in zuvor gesunder Haut. Der häufigste Subtyp des Melanoms sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen ist das oberflächlich streuende Melanom (19, 22, 29). Außerdem treten viele genetische Anomalien sowohl bei Melanomen von Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen auf, darunter die Anreicherung von UV-induzierten Mutationen, eine hohe Prävalenz von Telomerase-Reverse-Transcriptase (TERT)-Promotor-Mutationen und die Beteiligung ähnlicher Onkogene (wie z.B. BRAF) und Tumorsuppressorgene. Keimbahnvarianten in mehreren Genen (z. B. MC1R, CDKN2A) wurden mit der Entwicklung eines familiären Melanoms bei Kindern und Erwachsenen in Verbindung gebracht (1). Die ABCDE-Regel, welche für die Selbstuntersuchung der Haut als Vorsorge bei Erwachsenen empfohlen wird, ist bei älteren Kindern und Jugendlichen (unter besonderer Berücksichtigung des Erhabenheitskriteriums) ebenfalls geeignet (15).

Die Behandlung des Melanoms im Kindesalter und bei Erwachsenen erfolgt im Allgemeinen nach einer ähnlichen Strategie. Die chirurgische Exzision des Primärtumors gilt als einzige kurative Behandlung des Melanoms und wird bei nahezu allen Patienten – sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen – in Stadium I-III durchgeführt. Da im fortgeschrittenen Stadium (IV) für pädiatrische Kinder und Jugendliche wenige Therapieoptionen zugelassen sind, gibt es aktuell keine expliziten Empfehlungen und Leitlinien für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren. Die Therapie orientiert sich jedoch auch in diesem Stadium an der Therapie der Erwachsenen.

### **Zielpopulation**

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

Die Zielpopulation des Anwendungsgebietes A beinhaltet zwei Patientenpopulationen. *Patientenpopulation 1* umfasst Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion. *Patientenpopulation 2* umfasst Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion, einschließlich der AJCC pathologischen Substadien IIIA, IIIB, IIIC und IIID. Eine Nutzenbewertung für erwachsenen Patienten im Tumorstadium III liegt bereits vor (siehe Abschnitt 3.1) (41).

Für beide Patientenpopulationen gilt, dass alle Tumoranteile vor Beginn der adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab vollständig reseziert worden sein müssen (sogenannte R0-Resektion).

### **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.*

#### **Mortalität/erneutes Auftreten der Erkrankung**

Insgesamt starben im Jahr 2019 1.232 Frauen und 1.789 Männer in Deutschland an einem Melanom (7). Die Mortalitätsraten des malignen Melanoms unterscheiden sich dabei jedoch stark in Abhängigkeit des pathologischen (Sub-) Stadiums der Erkrankung. Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit Melanomen im Tumorstadium I bei ca. 100 % im Tumorstadium II bei ca. 84 %, im Tumorstadium III lediglich bei ca. 66 % und bei Patienten im Tumorstadium IV nur noch bei ca. 26 % (7).

Die Zielpopulation dieses Anwendungsgebiets schließt Patienten in den Tumorstadien IIB und IIC und sowie dem Tumorstadium III, inkl. der Substadien IIIA-D, ein.

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten im Tumorstadium IIB liegt laut internationalen Daten bei 87 % und bei 82 % im Tumorstadium IIC (24). Eine Studie aus Deutschland berichtete entsprechende 5-Jahres-Überlebensraten von 71 % und 52 % (26). Im Gegensatz zu Tumorstadium II, befinden sich bei Patienten im Tumorstadium III bereits Metastasen in den nahegelegenen Lymphknoten. Auffallend ist, dass die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten im Tumorstadium IIIA mit 93 % über der von Patienten im Tumorstadium IIB liegt. Dieses Ergebnis passt zu Befunden zahlreicher Studien, die zeigen, dass insbesondere in den frühen Tumorstadien die Größe des Primärtumors der Hauptprognosefaktor für das Überleben ist (42). Die Prognosen für Patienten im Tumorstadium III verschlechtern sich jedoch mit zunehmender Tumordicke, bei Ulzeration des Primärtumors und der Anzahl der befallenden Lymphknoten. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten im Tumorstadium IIIB, IIIC und IIID liegen entsprechend bei 83 %, 69 % und 32 % (24). Neuere Daten aus Patientenregistern der USA, Europa und Australien deuten darauf hin, dass die Überlebensraten der Substadien sogar noch unter den oben genannten Werten liegen könnten (43). Eine Studie aus Deutschland berichtet von 5-Jahres-Überlebensraten von 84 %, 68 %, 47 % und 40 % entsprechend für die Tumorstadien IIIA-IIID (26). Für die Patienten der Tumorstadien IIB/C und III ist die chirurgische Exzision des Primärtumors die vorrangig angestrebte Therapieoption. Eine Exzision gilt als einzige kurative Behandlung des Melanoms und wird bei nahezu allen Patienten mit Melanomen durchgeführt. So zeigen z. B. die Daten einer schwedischen Studie,

dass bei 99,7 % der Patienten mit Melanom im Tumorstadium II und bei 95,4 % der Patienten mit Melanom im Tumorstadium III eine Exzision des Primärtumors erfolgt (44). Analog zu Erwachsenen, werden auch bei Kindern und Jugendlichen mit einem Melanom im Tumorstadium I bis III der Großteil der Tumore vollständig chirurgisch entfernt (17).

Schätzungsweise ist bei ungefähr der Hälfte der Patienten in den Tumorstadien II und III eine Operation ausreichend um als geheilt zu gelten (45, 46). Jedoch bleibt weiterhin das Risiko eines erneuten Auftretens der Erkrankung bestehen. Die Wahrscheinlichkeit, in den Tumorstadien II und III ein Rezidiv zu erleiden, hängt dabei – wie die Mortalität – stark vom jeweiligen Substadium ab.

Die meisten Rezidive treten zeitnah nach der Primärexzision, innerhalb der ersten Jahre auf. Nach fünf Jahren ändert sich der Anteil der Patienten mit einem Rezidiv nur noch minimal (44). Die Auswertung von 33.384 Melanom-Patienten aus dem Zentralregister für Maligne Melanome in Deutschland (1976-2007) ergab eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 65,5 % für Patienten im Tumorstadium II (47). Eine weitere Analyse aus diesem Register (2000-2015) mit einer exploratorischen (in Tübingen erfasste Patienten) und einer konfirmatorischen Kohorte (Patienten, die an 11 ausgewählten deutschen dermatoonkologischen Zentren an das Register berichtet wurden) zeigten rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensraten von 61,9 % und 65 % für Patienten in Stadium IIB und 43,7 % bzw. 57,1 % für Patienten in Stadium IIC (48). In einer aktuellen Analyse (2015-2020) einer Subpopulation aus diesem Register konnten rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensraten von 72 % im Stadium IIA, 61,8 % im Stadium IIB und 35,5 % im Stadium IIC gezeigt werden. Rezidivfreie 2-Jahres-Überlebensraten waren im Stadium IIA bei 86,2 %, im Stadium IIB bei 74,0 % und im Stadium IIC bei 58,6 % (49). Eine Studie aus Schweden mit 1.437 Patienten im Tumorstadium I und II zeigt ferner, dass die Tumordicke der entscheidende Faktor ist, der die Rezidivrate in diesen frühen Tumorstadien bestimmt (50). Diese Befunde decken sich mit Angaben in der deutschen Leitlinie, dass Patienten im Tumorstadium IIC, deren Tumore entsprechend größer sind als bei Patienten im Tumorstadium IIB, ein besonders hohes Rezidivrisiko haben (1). Angaben zu den Rezidivraten deutscher Patienten der einzelnen Substadien liegen aus der aktuellen Studie von Leiter et al. 2022 vor, in der in einer Analyse mit Patienten im Stadium IIA-IIIa Rezidivraten im Stadium IIA bei 15,4%, im Stadium IIB bei 21,6 % und im Stadium IIC bei 37,0 % liegen (49). Die Rezidivraten für australische Patienten (1959-2002) im Tumorstadium IIB wurden mit 40,6 % und IIC mit 44,3 % angegeben (51). Für Patienten im Tumorstadium IIB und IIC benennt eine aktuelle Studie mit 1.315 Patienten aus den USA, Europa und Australien (2010-2016) rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensraten von entsprechend 54,7 % und 26,5 % (43).

Im Gegensatz zum Tumorstadium II ist die Gesamt-Rezidivrate im Tumorstadium III erhöht. Die Auswertung aus dem Zentralregister für Maligne Melanome in Deutschland (1976-2007) ergab, dass es bei 51 % der Patienten mit einem Tumorstadium III-Melanom zu einem Rezidiv kam (47). Bestätigt werden diese Ergebnisse durch Daten aus den Niederlanden (2003-2011) und den USA (1988-1994), die Rezidivraten von 47 % bzw. 54 % im Tumorstadium III zeigten (52, 53). Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate im Tumorstadium III wird in einem

Übersichtsartikel basierend auf 26 europäischen Studien mit 28-44 % angegeben; somit trat bei 56 %-72 % der Patienten innerhalb dieses Zeitraumes die Erkrankung erneut auf (54). Untersuchungen der einzelnen Substadien für Patienten in den Tumorstadien IIIA, IIIB und IIIC zeigten ein rezidivfreies Überleben über fünf Jahre von 63 %, 32 % bzw. 11 % (gemäß 7. Version der AJCC Klassifikation – somit sind Patienten, die basierend auf der aktuellen Klassifikation dem Tumorstadium IIID angehören, Teil des Substadiums IIIC) (55). Aktuelle Daten aus den USA zeigten rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten der Tumorstadien IIIA-IIID von 56 %, 42,9 %, 13,7 % und 23,8 % (43). Zusammenfassend verdeutlichen diese Ergebnisse die hohe Wahrscheinlichkeit – vor allem in den Tumorstadien IIC sowie IIIC und IIID – ein Rezidiv zu erleiden.

Im Falle eines Rezidivs kam es bei 48 % der Patienten im Tumorstadium III zu einem systemischen Rezidiv (52). Fernmetastasen traten besonders häufig bei einem ersten Rezidiv auf. Da sich die Überlebenswahrscheinlichkeit beim Vorhandensein von Fernmetastasen drastisch verringert, ist die Art des Rezidivs ein bedeutender prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben nach einem Rezidiv (52, 55). Der Befund einer Fernmetastase hat den Übergang einer kurativen Therapieoption in eine palliative Behandlungssituation zur Folge und geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einher. Die Länge des fernmetastasefreien Intervalls hat aus diesem Grund eine entscheidende Bedeutung für die Patienten (1).

In einer pädiatrischen Studie mit 60 Kindern und Jugendlichen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz (medianes Alter bei Diagnose = 9,6 Jahre) wurde eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 95,2 % berichtet. Die 3-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate für Patienten im Tumorstadium II und III lagen entsprechend bei 100 % und 92,3 % (22). Diese im Vergleich zu Erwachsenen höheren Raten, könnten sich dadurch erklären lassen, dass in dieser Studie auch Kinder, die jünger als 10 Jahre alt waren, untersucht wurden. Eine andere Studie aus Italien mit 33 Kindern bis zu 14 Jahren berichtet z. B. 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate von 90 % in Kindern unter 10 Jahren und 47 % für ältere Kinder (56). Somit scheinen vor allem die Rezidivraten von Kindern unter 10 Jahren anders als bei Erwachsenen zu sein, die von älteren Kindern und Jugendlichen sind jedoch mit denen von Erwachsenen vergleichbar.

### **Adjuvante Therapie des malignen Melanoms**

Um ein Rezidiv nach der vollständigen operativen Entfernung aller erkennbaren Tumoranteile zu verhindern, besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie. Primäres Ziel der adjuvanten Therapie ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten. Eine adjuvante Therapie dient der Bekämpfung kleinster Tumorabsiedlungen, die zum Zeitpunkt der Operation noch nicht nachweisbar sind. Dies ist besonders im Hinblick auf die ausgeprägte Metastasierungsfähigkeit des Melanoms sowie der Gefahr eines erneuten Auftretens in Form eines systemischen Rezidivs von großer Bedeutung.

Für die Tumorstadien IIIB und IIC soll gemäß aktueller S3-Leitlinie das individuelle Therapieschema unter Abwägung des Nutzens und der Nebenwirkungen diskutiert werden. Dabei kann Interferon alfa zum Einsatz kommen oder Patienten ausschließlich nachbeobachtet

werden (1). Interferon-alfa ist jedoch seit dem 15.10.2021 nicht mehr im Vertrieb und steht den Patienten daher nicht mehr zur Verfügung (57, 58). Interferon alfa spielte bereits vor der Marktrücknahme im klinischen Alltag nur noch eine untergeordnete Rolle. Der Grund hierfür ist das hohe Toxizitätspotential von Interferon alfa und die dosisabhängigen Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität der Patienten sehr einschränken. Somit bestehen für Patienten im Tumorstadium II aktuell keine adjuvanten Therapieoptionen.

Für Patienten im Tumorstadium III soll laut der S3-Leitlinie eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper (Pembrolizumab oder Nivolumab) angeboten werden. Für Patienten mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation besteht zudem die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor (Dabrafenib in Kombination mit Trametinib). Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit einem Melanom gibt es keine gesonderten Empfehlungen (1). Jedoch ist aktuell kein Wirkstoff für die adjuvanten Therapie von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Es besteht folglich ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf in dieser Patientenpopulation.

Zur Deckung dieses Bedarfs werden in der Praxis auch bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im Tumorstadium III die für erwachsene Patienten zugelassenen Arzneimittel off-label verabreicht. Demzufolge empfiehlt der G-BA Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter der Berücksichtigung der für erwachsene Patienten zugelassenen Mittel Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom) sowie Nivolumab (siehe auch Abschnitt 3.1). Diese möglichen adjuvante Therapieoptionen werden im Folgenden erläutert.

#### ***Dabrafenib in Kombination mit Trametinib***

Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit einer BRAF-V600-Mutation ist eine Kombinationstherapie aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib zugelassen (59, 60). Diese Kombinationstherapie führte zu einer signifikanten Reduktion des Rezidiv-Risikos im Vergleich zu Placebo, sie ging jedoch auch mit zahlreichen Nebenwirkungen einher (vor allem Fieber, Fatigue und Übelkeit), die bei 26 % der Patienten zu einem Therapieabbruch führten (61). Zum Einsatz von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in Kindern und Jugendlichen mit einem Melanom gibt es keine Daten.

#### ***Nivolumab***

Der Wirkstoff Nivolumab, ein gegen den Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Rezeptor gerichteter Antikörper, ist in Europa in der adjuvanten Behandlung des malignen Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen zugelassen (62). Die Untersuchung des adjuvanten Einsatzes von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zu einer Ipilimumab-Monotherapie zeigte bei erwachsenen Patienten mit einem vollständig resezierten Tumor eine statistisch signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens. Jedoch traten bei 14,4 % der Patienten auch Grad 3- bzw. Grad 4-Nebenwirkungen auf, die im Zusammenhang mit der Therapie standen und bei 9,7 % der Patienten zu einem Studienabbruch führten (63).

### ***Pembrolizumab***

Auch der Wirkstoff Pembrolizumab ist ein gegen den PD-1-Rezeptor gerichteter monoklonaler Antikörper (siehe auch Modul 2 dieses Dossiers).

Aus den vorgelegten Daten der KEYNOTE 716 Studie zeigt sich ein signifikanter Nutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo für das rezidivfreie Überleben von Melanom-Patienten, die sich im Tumorstadium IIB/C befinden und eine komplette Resektion aller Tumorteile aufweisen. Die rezidivfreie 18-Monats-Überlebensrate bei Patienten im Tumorstadium IIB/C betrug bei einem medianen Follow-up von 20,9 Monaten 85,8 % unter Pembrolizumab und 77,0 % unter Placebo (64). Durch die deutliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs, im Speziellen auch des Auftretens einer Fernmetastase, kann letztlich eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit erreicht werden. Das in der Studie KEYNOTE 716 beobachtete Sicherheitsprofil stimmt mit dem bereits bekannten und gut behandelbarem Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und beeinflusst nicht die Krankheitssymptomatik oder die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Modul 4A).

Aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankung von Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen sowie der Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus (siehe Modul 2) wird die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion durch Extrapolation angenommen.

Somit belegen die in Modul 4A dieses Dossiers dargestellten Daten, dass mit Pembrolizumab ein effizienter Wirkstoff mit bekanntem Sicherheitsprofil zur Verfügung steht, der für den Einsatz in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Tumorstadium IIB/C und III sehr gut geeignet ist. Somit steht Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion sowie Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion durch Pembrolizumab erstmals eine zugelassene, wirksame und sichere Therapie zur Verfügung.

### **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.*

Einen umfassenden Überblick zu epidemiologischen Daten des Melanoms (ICD-10 C43 „Malignes Melanom der Haut“) bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI. Die hier gezeigten Daten zu Prävalenz und Inzidenz ergeben sich daher vorwiegend aus den Angaben des ZfKD (21). Ergänzend dazu werden Angaben der Publikation „Krebs in Deutschland“ des RKI verwendet (7).

Teil der in Anwendungsgebiet A betrachteten Patientenpopulation sind Patienten ab 12 Jahren in den Tumorstadien IIB und IIC und Kinder und Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion. Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.3 zunächst die Darstellung der epidemiologischen Daten hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz des malignen Melanoms. In Abschnitt 3.2.4 wird die Anzahl der Patienten getrennt für die beiden Patientenpopulationen der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion sowie die Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion ermittelt.

### Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland – Datenbasis RKI/ZfKD

Das maligne Melanom der Haut stellt nach der aktuellsten Datenlage des RKI die viert- bzw. fünfhäufigste Krebserkrankungen bei Frauen und Männern in Deutschland dar (7). Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland 10.880 Frauen und 12.010 Männer an einem Melanom. Dies entspricht einer jährlich rohen Erkrankungsrate von 25,9 Fällen pro 100.000 Frauen und 29,4 Fällen pro 100.000 Männern. Generell stiegen zwischen den Jahren 1999 und 2012 die rohen Erkrankungsrate jährlich um 2,8 % bei Frauen und um 6,1 % bei Männern (1). Die Vorausberechnung des RKI für das Jahr 2022 geht von einer leichten Steigerung der Inzidenz aus und prognostiziert 11.300 Frauen und 13.900 Männer (7). Tabelle 3-5 gibt einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das maligne Melanom der Haut für Deutschland.

Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C43

	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
<b>Inzidenz</b>	<b>2017</b>		<b>2018</b>		<b>Prognose für 2022</b>	
Neuerkrankungen	11.220	12.120	10.880	12.010	11.300	13.900
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	26,8	29,7	25,9	29,4	26,8	33,6
Standardisierte Erkrankungsrate <sup>a,b</sup>	19,5	20,5	18,9	20,2	18,8	22,0
Mittleres Erkrankungsalter <sup>c</sup>	62	69	62	68		
<b>Mortalität</b>	<b>2017</b>		<b>2018</b>		<b>2019</b>	
Sterbefälle	1.242	1.593	1.176	1.766	1.232	1.789
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	3,0	3,9	2,8	4,3	2,9	4,4
Standardisierte Sterberate <sup>a,b</sup>	1,6	2,4	1,4	2,6	1,4	2,6
Mittleres Sterbealter <sup>c</sup>	75	75	76	75	78	75

	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
<b>Prävalenz und Überlebensraten</b>	<b>5 Jahre</b>		<b>10 Jahre</b>		<b>25 Jahre</b>	
Prävalenz	49.200	49.400	90.800	86.200	158.300	134.200
Absolute Überlebensrate (2017-2018) <sup>d</sup>	86 (79–88)	79 (73–81)	77 (69–79)	66 (59–68)	–	–
Relative Überlebensrate (2017-2018) <sup>d</sup>	95 (87–96)	93 (88–96)	94 (86–97)	93 (86-96)		
a: Je 100.000 Personen						
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung						
c: Median						
d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						
Quelle: modifiziert nach (7)						

Seit den 1970er Jahren hat sich die Inzidenz bei Frauen und Männern mehr als verfünffacht. Dazu trug auch das 2008 eingeführte Hautkrebscreenings in Deutschland bei, nach dem die altersstandardisierten Erkrankungsraten beider Geschlechter zunächst sprunghaft anstiegen (siehe Abbildung 1). Dies ist wahrscheinlich auf die nun auch in frühen Tumorstadien diagnostizierten Melanome zurückzuführen. In den letzten Jahren schwankten die Inzidenzraten dagegen, weshalb sich kein eindeutiger Trend erkennen lässt.

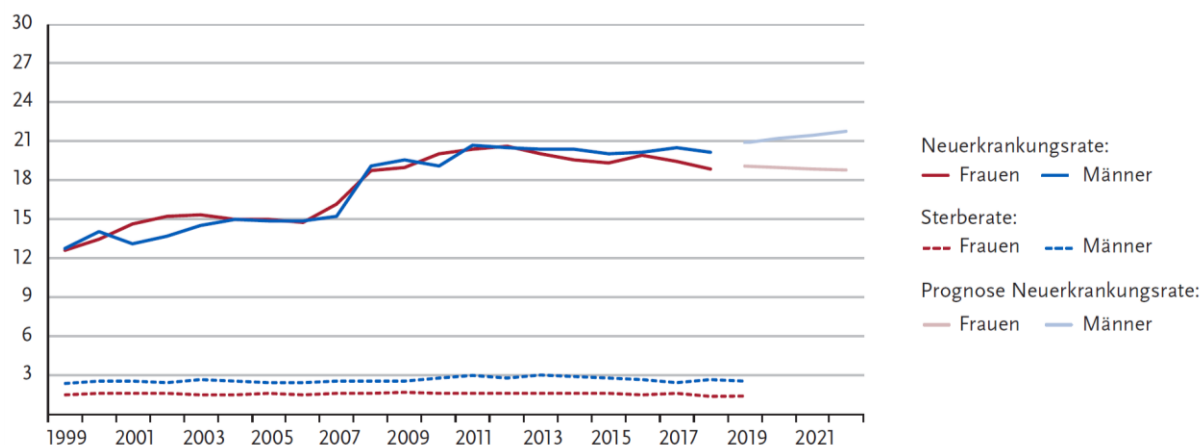


Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate nach Geschlecht für die Jahre 1999-2018/2019 und Prognose bis 2022 beim malignen Melanom

Quelle: (7)

Bei Betrachtung der Neuerkrankungsraten nach Altersklasse zeigen sich altersspezifische Unterschiede. Im Mittel erkranken Frauen mit 62 Jahren, Männer dagegen mit 68 Jahren an einem Malignen Melanom (7). Generell ist zu beobachten, dass die Anzahl an Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter ansteigt (siehe Abbildung 2). Im Jahr 2016 lag die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate bei 19,5 Fällen pro 100.000 Frauen und bei 20,5 Fällen pro 100.000 Männern (7).



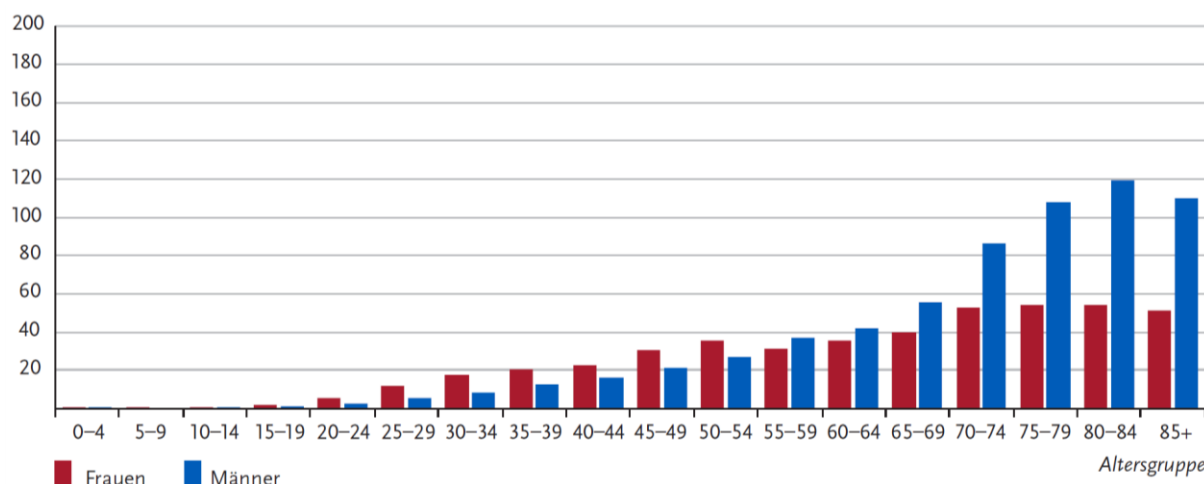


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für die Jahre 2017-2018 beim malignen Melanom

Quelle: (7)

Eine Datenbankabfrage beim ZfKD lieferte zusätzliche Angaben zur Inzidenz getrennt nach Altersklassen, so dass sich sowohl Daten zu Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren als auch zu Erwachsenen ab 18 Jahren auswerten lassen. In Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 sind die geschlechtsspezifischen Neuerkrankungen (Fallzahlen) und rohen Inzidenzraten der Jahre 2014-2018 für die unterschiedlichen Altersklassen dargestellt. Dabei gibt es kaum geschlechtsspezifische Unterschiede.

Tabelle 3-6: Inzidenz und rohe Inzidenzraten des malignen Melanoms der Haut (ICD-10 C43) bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren in Deutschland in den Jahren 2014-2018;

Datenbasis ZfKD

Jahr	Weiblich		Männlich		Gesamt Inzidenz (Fallzahl)
	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	
2014	23	0,6	15	0,4	38
2015	23	0,6	18	0,4	41
2016	25	0,7	16	0,4	41
2017	21	0,5	17	0,4	38
2018	22	0,6	19	0,5	41

Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen  
 Unter der Annahme der Gleichverteilung der erkrankten Personen in den Altersgruppen werden 60 % der Altersgruppe 10-14 Jahre plus 60 % der Altersgruppe 15-19 Jahre in die Berechnung einbezogen  
 Quelle: (21)

Tabelle 3-7: Inzidenz und rohe Inzidenzraten des malignen Melanoms der Haut (ICD-10 C43) bei Erwachsenen ab 18 Jahren in Deutschland in den Jahren 2014-2018; Datenbasis ZfKD

Jahr	Weiblich		Männlich		Gesamt
	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	
2014	10.801	32,3	11.400	35,8	22.201
2015	10.737	32,1	11.405	35,7	22.141
2016	11.214	33,3	11.634	36,0	22.849
2017	11.192	33,1	12.098	37,2	23.290
2018	10.852	32,0	11.987	36,9	22.839

Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen

Unter der Annahme der Gleichverteilung der erkrankten Personen in den Altersgruppen werden 40 % der Altersgruppe 15–19 Jahre + Altersgruppen ab 20 Jahre in die Berechnung einbezogen

Quelle: (21)

### Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland – Datenbasis RKI/ZfKD

Das RKI gibt die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurück liegt; hier zum Zeitpunkt 31.12.2018) mit 49.200 Frauen und 49.400 Männern an (siehe Tabelle 3-5). Damit ergibt sich eine Gesamt 5-Jahres-Prävalenz von 98.600 (7). In Tabelle 3-8 sind ergänzend die 5-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2014 bis 2018 anhand der Daten des ZfKD dargestellt (21). Im Gegensatz zu den angegebenen Inzidenzdaten ist zur Prävalenz eine Altersgruppe von 0 bis 44 Jahren verfügbar aus der sich keine Angaben zu Kindern und Jugendlichen ableiten lassen.

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren wird daher eine 5-Jahres-Prävalenz aus der Summe der Inzidenz (Fallzahl) aus Tabelle 3-6 minus der Mortalität im selben Zeitraum errechnet. Das ZfKD gibt für die Jahre 2014–2018 einen Todesfall weiblicher und zwei Todesfälle männlicher Patienten an (21). Daraus ergibt sich für das Jahr 2018 eine 5-Jahres-Prävalenz von 114 weiblichen und 83 männlichen Fällen.

Für erwachsene Patienten werden die Datenbankangaben des ZfKD herangezogen (Tabelle 3-8). Da die unterste Altersgruppe Patienten im Alter von 0 bis 44 Jahren umfasst, beinhalten die Daten auch Kinder und Jugendliche bis 17 Jahren. Da die Inzidenz in dieser Altersgruppe jedoch sehr gering ist, wird nur von einer minimalen Überschätzung der 5-Jahres-Prävalenz ausgegangen. Auch bei der Prävalenz lassen sich kaum geschlechtsspezifische Unterschiede feststellen.

Tabelle 3-8: Prävalenz und rohe Prävalenzraten des malignen Melanoms der Haut (ICD-10 C43) in Deutschland in den Jahren 2014-2018; Datenbasis ZfKD

Jahr	Weiblich		Männlich		Gesamt
	Prävalenz (Fallzahl)	Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	Prävalenz (Fallzahl)	Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	
2014	49.236	119,0	47.914	120,3	97.150
2015	49.233	118,2	48.5595	119,9	97.828
2016	49.402	118,1	48.826	120,0	98.228
2017	49.553	118,1	49.439	121,0	98.992
2018	49.232	117,1	49.419	120,6	98.651

Quelle: (21)

*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.*

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2022–2027 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2022–2027 berechnet (65). Als Grundlage für die Extrapolation dienen die in Tabelle 3-6, Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 angegebenen Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz zum Melanom der Jahre 2014–2018.

### **Veränderung der Inzidenz und Prävalenz – Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren**

Die Inzidenzrate bei weiblichen und männlichen Patienten schwankte leicht in den letzten verfügbaren Jahren, ein deutlich ansteigender oder sinkender Trend ist dabei allerdings nicht zu erkennen. Auch für die folgenden Jahre kann davon ausgegangen werden, dass sich dies nicht ändert. Um den geringen Schwankungen Rechnung zu tragen, wurde mit dem Mittelwert der Inzidenzraten der Jahre 2014–2018 gerechnet. Somit wurde für die Kalkulation der Inzidenz Fallzahlen der kommenden Jahre mit einer gleichbleibenden rohen Inzidenzrate von 0,60 je 100.000 weiblicher Patienten und 0,42 je 100.000 männlicher Patienten gerechnet. Die Inzidenz Fallzahlen wurden schließlich anhand dieser rohen Inzidenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl berechnet (Tabelle 3-9).

Da beim ZfKD die Daten der Prävalenz in größeren Altersgruppen angegeben sind (0–44 Jahre) wurde zuvor eine 5-Jahres-Prävalenz anhand der Inzidenz und Mortalität berechnet. Da davon ausgegangen werden kann, dass sich die Inzidenz in den kommenden Jahren nicht ändert, wird auch von einer gleichbleibenden Prävalenz von 114 weiblichen und 83 männlichen Patienten ausgegangen.

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz des malignen Melanoms bei Kindern und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren für Deutschland in 2022–2027

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)
2022	weiblich	2.176	13	0,60
	männlich	2.293	10	0,42
2023	weiblich	2.176	13	0,60
	männlich	2.289	10	0,42
2024	weiblich	2.187	13	0,60
	männlich	2.299	10	0,42
2025	weiblich	2.193	13	0,60
	männlich	2.302	10	0,42
2026	weiblich	2.210	13	0,60
	männlich	2.315	10	0,42
2027	weiblich	2.241	13	0,60
	männlich	2.346	10	0,42

Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen.  
G1-L2-W2: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000  
Quellen: (66)

### Veränderung der Inzidenz und Prävalenz – Erwachsene ab 18 Jahre

Die Inzidenzraten bei Frauen und Männer zeigte sich in den Jahren 2014–2018 eine leichte Schwankung, ein deutlich ansteigender oder sinkender Trend ist dabei allerdings nicht zu erkennen. Auch für die folgenden Jahre kann davon ausgegangen werden, dass sich dies nicht ändern wird. Um den geringen Schwankungen Rechnung zu tragen, wurde mit dem Mittelwert der Inzidenzraten der Jahre 2014–2018 gerechnet. Somit wurde für die Kalkulation der Inzidenz Fallzahlen der kommenden Jahre mit einer gleichbleibenden rohen Inzidenzrate von 32,6 je 100.000 Frauen und 36,3 je 100.000 Männer gerechnet. Die Inzidenz Fallzahlen wurden schließlich anhand dieser rohen Inzidenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet (Tabelle 3-10).

Die Prävalenz bei Frauen zeigte im Vergleich zur Inzidenz sinkende Werte in den Jahren 2014-2018. Es wird daher angenommen, dass sich dieser Trend auch für die Jahre 2022–2027 fortsetzen wird. Die prognostizierte Prävalenz für die kommenden Jahre basiert für Frauen auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2014–2018. Dabei wurde mit der folgenden Regressionsgleichung gerechnet:

$$\text{Rohe 5-Jahre-Prävalenz für Frauen: } y = -0,39x + 904,34; R^2 = 0,8357$$

Für Männer wurde wie auch für die Inzidenz mit dem Mittelwert der rohen 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2014–2018 gerechnet und die dabei ergebnen 120,4 je 100.000 Männer konstant gehalten. Die Fallzahlen wurden anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen 5-Jahres-Prävalenz und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms bei Erwachsenen für Deutschland in 2022–2027

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) <sup>a</sup>	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen) <sup>a</sup>
2022	weiblich	35.539	11.573	32,6	41.154	115,8
	männlich	34.177	12.408	36,3	41.135	120,4
2023	weiblich	35.520	11.567	32,6	40.990	115,4
	männlich	34.182	12.409	36,3	41.141	120,4
2024	weiblich	35.488	11.556	32,6	40.811	115,0
	männlich	34.170	12.405	36,3	41.127	120,4
2025	weiblich	35.448	11.543	32,6	40.623	114,6
	männlich	34.154	12.399	36,3	41.108	120,4
2026	weiblich	35.407	11.530	32,6	40.435	114,2
	männlich	34.125	12.389	36,3	41.073	120,4
2027	weiblich	35.356	11.513	32,6	40.235	113,8
	männlich	34.083	12.373	36,3	41.022	120,4

Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen.  
a: Inklusive Patienten bis 17 Jahren  
G1-L2-W2: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000  
Quellen: (65, 66)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Pembrolizumab	1.847–2.632	1.625–2.316
Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	1.846–2.627	1.624–2.312
Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	1–5	1–4
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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.*

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion relevant.

Aufgrund der bereits erfolgten Nutzenbewertung zu Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion für Erwachsene werden in der hier vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet A zwei Patientenpopulationen betrachtet:

- 1.) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion
- 2.) Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion.

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog Abbildung 3.

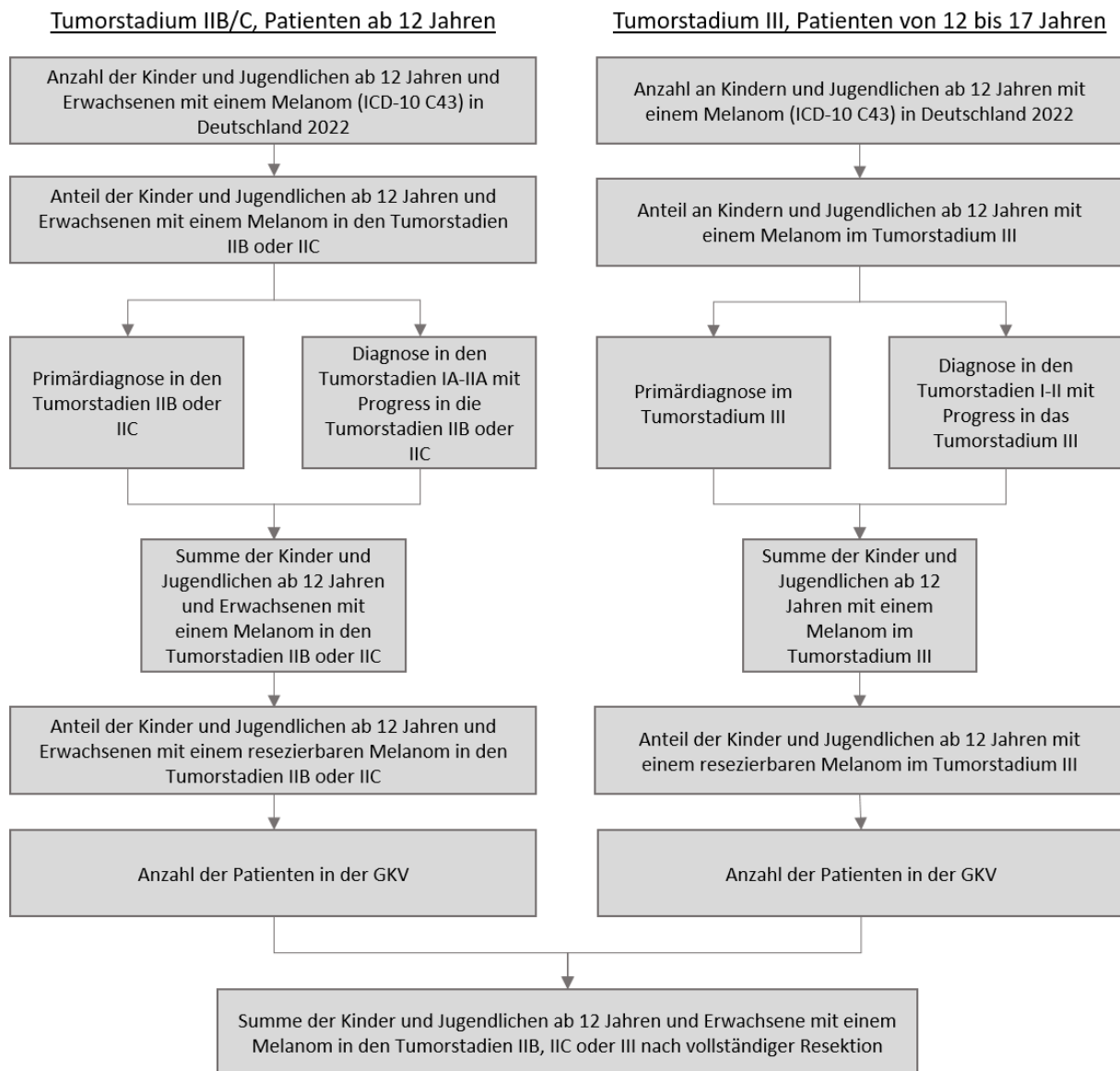


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

### Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

#### **Schritt 1: Anzahl an Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom**

Für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2022 wird die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2022 herangezogen. Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Erstlinienbehandlung handelt, kommen alle inzidenten Patienten für eine Behandlung mit Pembrolizumab in Betracht. Durch dieses Vorgehen ergibt sich eine Anzahl von 24.004 neuerkrankten Patienten für beide Geschlechter ab 12 Jahren (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit einem malignen Melanom in Deutschland

Patientengruppe	Patienten mit einem malignen Melanom (ICD-10 C43)		
	Weiblich	Männlich	Gesamt
Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren	13	10	23
Erwachsene ab 18 Jahren	11.573	12.408	23.981
Summe	11.586	12.418	<b>24.004</b>
ICD: International Classification of Diseases			

### **Schritt 2: Anteil an Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC**

#### *Primärdiagnose in den Tumorstadien IIB oder IIC*

Epidemiologische Daten zur Tumorstadieneinteilung des Melanoms finden sich in Landeskrebsregistern verschiedener Bundesländer. Ausschließlich in den Krebsregistern Hessen und Rheinland-Pfalz werden dabei konkrete Angaben zu den Tumorstadien IIB/C gemacht (67, 68). In anderen Krebsregister werden ausschließlich die Tumorstadien I, II, III und IV ausgewiesen, ohne eine separate Aufteilung in die Substadien vorzunehmen. Im Krebsregister Hessen wird für das Tumorstadium IIB ein Anteil von 6,2 % und für das Tumorstadium IIC von 3,4 % angegeben (siehe Tabelle 3-13). Die Werte beim Krebsregister Rheinland-Pfalz liegen mit 7,8 % (jeweils 3,9 % für die Tumorstadien IIB und IIC) etwas niedriger.

Auch das Tumorzentrum München weist einen ähnlichen Anteil neu diagnostizierter Patienten im Tumorstadium IIB und IIC aus. So wurde in der Frühen Nutzenbewertung von Vemurafenib ein Anteil von 9,7 % (7,5 % Tumorstadium IIB, 2,2 % Tumorstadium IIC) berichtet (69). Die Angaben dieser Quelle wurden seitens des IQWiG als plausibel erachtet (70).

Die Auswertung von 33.384 Melanom-Patienten aus dem Zentralregister für Maligne Melanome in Deutschland (1976-2007) ergab einen Anteil von 10,6 % (7,9 % und 2,7 % der Tumorstadien IIB bzw. IIC) (47). Eine aktuellere Auswertung (2000-2015) zeigte einen Anteil von 9,1 % (6,5 % und 2,6 % der Tumorstadien IIB und IIC) für Patienten, die in Tübingen erfasst wurden. Diese Anteile wurden in dieser aktuellen Veröffentlichung durch eine konfirmatorische Kohorte (abgeleitet von 11 ausgewählten deutschen dermatonkologischen Zentren, welche ebenfalls an das Zentralregister berichteten) bestätigt (48). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in den Analysen des Zentralregisters für Maligne Melanome nur Patienten in den Stadien IA bis IIIC, bzw. für die neuere Analyse nur in den Stadien IA bis IIC, eingeschlossen wurden, weshalb die Anteilswerte von anderen Registern abweichen können.

Im Jahresbericht der zertifizierten Hautkrebszentren 2021 der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) sind weitere Angaben zur Tumorstadienverteilung der primären Melanome zu finden. Von den 14.049 registrierten Patienten hatten hier 6,9 % eine Primärdiagnose im Tumorstadium IIB und 4,2 % im Tumorstadium IIC (71).



Angaben zur Tumorstadieneinteilung beim Melanom lassen sich meist nur für erwachsene Patienten finden, generell wird jedoch von einer ähnlichen Verteilung auch bei Kindern und Jugendlichen ausgegangen.

In der retrospektiven Studie von Lam et. al wurden 1.255 pädiatrische Patienten  $\leq 21$  Jahre untersucht, 298 Patienten davon im Alter von 13-18 Jahren (ohne in situ und unbekannte Fälle) (30). In dieser Analyse wurde bei 10,1 % der Patienten ein Primärtumor im Tumorstadium II identifiziert, ein vergleichbarer Anteil wie die Angaben für erwachsene Patienten. Eine Aufschlüsselung in einzelne Substadien wurde in dieser Studie nicht vorgenommen, weshalb diese Werte für die Tumorstadien IIB/C sowohl eine Unter- als auch eine Überschätzung darstellen können. Die Anteilswerte der konkreten Substadien IIB/C aus den zuvor genannten Quellen werden daher sowohl für die hier betrachteten Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren als auch für Erwachsene herangezogen.

Für die weitere Berechnung der Zielpopulation wird daher die Spanne aus den Angaben der Krebsregister Hessen, Rheinland-Pfalz, München sowie der Auswertungen des Zentralregisters für Maligne Melanome in Deutschland und der DKG von 7,8 %-11,1 % gebildet, woraus sich ein Anteil von 1.872–2.664 Patienten mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC ergibt (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-13: Anteil der Tumorstadien am Melanom insgesamt in Deutschland

Quelle	Datenstand	Anteil der Tumorstadien am Melanom insgesamt	
Krebsregister Hessen 2020 <sup>a</sup>	2016	IA	51,9 %
		IB	18,3 %
		IIA	8,4 %
		IIB	6,2 %
		IIC	3,4 %
		III	1,2 %
		IIIA	1,5 %
		IIIB	3,9 %
		IIIC	1,0 %
		IV	4,2 %
Krebsregister Rheinland-Pfalz 2018/19	2016	IA	46,2 %
		IB	20,0 %
		IX	5,7 %
		IIA	7,3 %
		IIB	3,9 %
		IIC	3,9 %
		IIIX	0,5 %
		IIIA	1,4 %
		IIIB	3,5 %
		IIIC	2,0 %
IIIX	0,5 %		
IV	4,9 %		

Quelle	Datenstand	Anteil der Tumorstadien am Melanom insgesamt
Dossier zur Nutzenbewertung zu Vemurafenib 2013 basierend auf Tumorregister München 2013		IA 41,3 % IB 23,9 % IIA 10,5 % IIB 7,5 % IIC 2,2 % IIIA 1,5 % IIIB 2,1 % IIIC 1,2 % IV 9,9 %
Zentralregister für Maligne Melanome in Deutschland	1976-2007 <sup>b</sup>	IA 45,3 % IB 26,1 % IIA 12,9 % IIB 7,9 % IIC 2,7 % IIIA 1,0 % IIIB 3,6 % IIIC 0,4 %
Deutsche Krebsgesellschaft e. V. 2021 <sup>a</sup>	2019/2020	IA 47,9 % IB 18,5 % IIA 8,6 % IIB 6,9 % IIC 4,2 % IIIA 2,1 % IIIB 3,4 % IIIC 5,9 % IIID 0,4 % IV 2,0 %
Robert-Koch-Institut 2021	2017/2018	I 71 % Frauen, 64 % Männer II 17 % Frauen, 19 % Männer III 9 % Frauen, 11 % Männer IV 3 % Frauen, 5 % Männer
Lam et. al 2018 <sup>a</sup>	2004–2008	I 73,8 % II 10,1 % III 14,1 % IV 2,0 %
<p>a: ohne unbekannte Fälle</p> <p>b: Es liegen weitere Daten aus dem Auswertungszeitraum 2015–2020 vor, die diesen Trend bestätigen, jedoch auf einer deutlich kleineren Patientenpopulation beruhen. Auch die zusätzliche Analyse aus 2000-2015 bestätigt diese Werte.</p> <p>Quellen: (7, 30, 47, 67-69, 71)</p>		

*Diagnose in den Tumorstadien IA-IIA mit Progress in die Tumorstadien IIB oder IIC*

Neben den Patienten, die neu im Tumorstadium IIB oder IIC diagnostiziert werden, sind für die Behandlung mit Pembrolizumab auch Patienten geeignet, die mit einem früheren Tumorstadium (IA, IB oder IIA) diagnostiziert wurden und deren Erkrankung trotz Therapie in Tumorstadium IIB oder IIC fortschreitet. Im Jahresbericht des DKG wurde von 2.115 Patienten ein Stadienshift/Rezidiv verzeichnet (71). Dabei wies nur ein minimaler Anteil der Patienten in den frühen Stadien I und II ein solches Ereignis auf (0,8-1,6 %). Bei Patienten, bei denen in einem solch frühen Stadium bereits ein Rezidiv auftritt, ist der Tumor aggressiver. Dies bestätigt auch die Analyse von Leiter et al. 2022, bei der alle Patienten mit einer Primärdiagnose in den Stadien IIA, IIB oder IIC bei einem ersten Rezidiv den Tumorstadien III oder IV zugeordnet wurden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass Patienten in frühen Stadien keinen Stadienshift in ein anderes frühes Tumorstadium IIB/C haben, sondern direkt den höheren Tumorstadien III oder IV zugeordnet werden können. Dieser minimale Anteil kann für die Ableitung der Zielpopulation vernachlässigt werden.

Daher wird für die weitere Ableitung der Patienten für die GKV-Zielpopulation der zuvor ermittelte Anteil von 1.872–2.664 Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC berücksichtigt.

*Schritt 3: Anteil der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem resezierbaren Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC*

Pembrolizumab kann in der adjuvanten Therapie nur Patienten nach vollständiger Resektion verabreicht werden. Wie auch schon in anderen Frühen Nutzenbewertungen deutlich wurde, kann allerdings nicht bei allen Patienten im Tumorstadium IIB oder IIC der Tumor vollständig reseziert werden (72). In anderen Verfahren wurde hierbei von einer Resezierbarkeit von jeweils 98,6 % in den Tumorstadien IIB und IIC ausgegangen (69).

Daraus ergeben sich 1.846–2.627 Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem resezierbaren Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC.

*Schritt 4: GKV-Patienten in der Zielpopulation*

Der Anteil der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung wird anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten belief sich im September 2021 auf 73.207.009 Personen (73). Zudem lebten gemäß des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamtes zum Stand vom 30. September 2021 83.222.442 Menschen in Deutschland (74). Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 88,0 %, woraus sich eine Anzahl von 1.624–2.312 GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland

	<b>Juni 2021</b>
Gesamtbevölkerung in Deutschland	83.222.442
GKV-Versicherte	73.207.009
Anteil GKV-Versicherte	88,0 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (73, 74)	

**Ableitung der Zielpopulation – Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren**

In Tabelle 3-15 werden, ausgehend von der Inzidenz des Melanoms und der unter Schritt 2 bis Schritt 4 ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-11 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Für die Behandlung mit Pembrolizumab in der Subpopulation der Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion wird ein Anteil von 1.624–2.312 GKV-Patienten geschätzt.

Tabelle 3-15: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation – Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

<b>Ableitungsschritt</b>	<b>Anteil</b>	<b>Fallzahlen</b>	<b>Quellen</b>
Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren			
1. Anzahl an Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom (ICD-10 C43) in Deutschland 2022		24.004	(21, 66)
2. Anteil an Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC	7,8–11,1 %	1.872–2.664	(47, 67-69, 71)
3. Anteil an Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem resezierbaren Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC	98,6 %	1.846–2.627	(69)
4. GKV-Patienten in der Zielpopulation Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC	88,0 %	1.624–2.312	(73, 74)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: Eigene Berechnung (65)			

### **Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren**

#### ***Schritt 1: Anzahl an Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom (ICD-10 C43) in Deutschland 2022***

Für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2022 wird die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte Inzidenz der Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren für das Jahr 2022 herangezogen. Wie zuvor erläutert, kommen alle inzidenten Patienten für eine Behandlung mit Pembrolizumab in Betracht. Durch dieses Vorgehen ergibt sich eine Anzahl von 23 neuerkrankten Patienten für beide Geschlechter von 12 bis 17 Jahren (Tabelle 3-12).

#### ***Schritt 2: Anteil an Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III***

##### *Primärdiagnose im Tumorstadium III*

Wie zuvor erläutert, stehen in den Landeskrebsregistern Hessen und Rheinland-Pfalz konkrete Angaben zu den verschiedenen Tumorstadien zur Verfügung (67, 68). Sowohl im Krebsregister Hessen als auch beim Krebsregister Rheinland-Pfalz werden für das Tumorstadium III Anteile von 7,6 % angegeben (siehe Tabelle 3-13).

Auch das Tumorzentrum München weist einen ähnlichen Anteil neu diagnostizierter Patienten im Tumorstadium III aus. So wurde in der Frühen Nutzenbewertung von Vemurafenib ein Anteil von 4,8 % berichtet (69). Weiterhin wird für den Anteil an Patienten im Tumorstadium III der vom RKI angegebene mittlere Anteil von 10,0 % herangezogen (7).

In den zuvor genannten Quellen des Zentralregisters für Maligne Melanome wird ein Anteil von 5,0 % für Patienten im Tumorstadium III genannt (47), allerdings wurden in diese Analyse keine Patienten in Tumorstadium IV eingeschlossen, weshalb es sich hierbei um eine Unter- oder Überschätzung der handeln kann. Die DKG ermittelte unter den untersuchten Patienten einen Anteil von 11,8 % (71).

Angaben zur Tumorstadieneinteilung beim Melanom lassen sich in diesen Quellen jedoch nur für erwachsene Patienten finden, gerade bei den hier betrachteten Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren wird allerdings von einer ähnlichen Verteilung wie bei Erwachsenen ausgegangen.

Zusätzliche Informationen zu den Tumorstadien bei Kindern und Jugendlichen finden sich in der retrospektiven Studie von Lam et. al, in der 1.255 pädiatrische Patienten im Alter  $\leq 21$  Jahre untersucht wurden, 298 Patienten davon im Alter von 13-18 Jahren (ohne in situ und unbekannte Fälle) (30). In dieser Analyse wurde bei 14,1 % der Patienten ein Primärtumor im Tumorstadium III identifiziert.

Für die weitere Berechnung der Zielpopulation wird daher die Spanne aus den oben aufgeführten Quellen von 4,8 %–14,1 % gebildet, woraus sich ein Anteil von 1–3 Patienten mit einem Melanom im Tumorstadien III ergibt (Tabelle 3-17).

*Diagnose in den Tumorstadien I-II mit Progress in das Tumorstadium III*

Neben den Patienten, die neu im Tumorstadium III diagnostiziert werden, sind für die Behandlung mit Pembrolizumab auch Patienten geeignet, die mit einem früheren Tumorstadium (I oder II) diagnostiziert wurden und deren Erkrankung trotz Therapie ins Tumorstadium III fortschreitet. Ausgangspunkt für die Berechnung ist wie zuvor die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2022 (siehe Tabelle 3-12).

Zur Berechnung der Anzahl dieser Patienten werden die epidemiologischen Daten zur Tumorstadieneinteilung des Melanoms aus den Krebsregistern Hessen und Rheinland-Pfalz herangezogen sowie die Daten des Tumorregisters München (TRM) aus dem Dossier zur Nutzenbewertung von Vemurafenib und der Auswertung des RKI in seiner Publikation Krebs in Deutschland (7, 67-69). Gemäß des Hessischen Krebsregisters wurden zum Auswertungszeitpunkt 88,2 % der Patienten in den Tumorstadien I oder II diagnostiziert (67). Ähnliche Werte werden vom Krebsregister Rheinland-Pfalz (87,6 %), dem RKI (85,5 %) und dem im Vemurafenib-Dossier zitierten TRM (85,4 %) angegeben (Tabelle 3-13) (7, 68, 69). Für die Berechnung der Patienten in den Tumorstadien I-II wird die Spanne 85,4 %-88,2 % aus diesen Registerdaten gebildet. Bezogen auf die 23 Neuerkrankungen mit einem Melanom im Jahr 2022 (siehe Tabelle 3-12) ergeben sich somit 20 Patienten.

Der Auswertung des TRM zu 16.664 Patienten aus den Jahren 1998-2020 ist zu entnehmen, dass innerhalb der ersten fünf Jahre 5,6 % der Patienten ein lokoregionäres Rezidiv als erste Progressionsform haben (75).

Der Anteil an Patienten in den Tumorstadien I und II, die sich nach einem Rezidiv im Tumorstadium III befinden, konnte zudem durch drei Studien aus Deutschland ermittelt werden (76-78). In der Studie von Mervic 2012 wurden 7.338 Melanom-Patienten analysiert, die zwischen 1976 und 2008 ein Rezidiv erlitten. Es konnte gezeigt werden, dass 7,5 % dieser Patienten Lymphknotenmetastasen entwickelten und somit in Tumorstadium III fallen (78).

Neben Mervic werteten auch Lasithiotakis et al. im Jahr 2006 die Anzahl der Patienten aus, die bei der Erstdiagnose keine Metastasen aufwiesen (Tumorstadium I und II), bei denen aber ein Rezidiv mit Lymphknotenmetastasen auftrat (76). Die Autoren berichten, dass von 4.791 Patienten 331 Patienten Lymphknotenmetastasen entwickelten. Es befanden sich somit 6,9 % der Patienten nach einem Rezidiv im Tumorstadium III.

Außerdem wurde anhand einer prospektiven Studie, die zwischen 2008 und 2010 in Deutschland mit 1.006 Patienten durchgeführt wurde, ermittelt, dass 2,2 % der Patienten, die initial im Tumorstadium I oder II diagnostiziert wurden, nach einem Rezidiv in Tumorstadium III kategorisiert werden konnten (77).

Für die Ableitung der Patienten in den Tumorstadien I und II, die nach einem Rezidiv in Tumorstadium III fallen, wird mit der Spanne aus den verfügbaren Quellen von 2,2 %-7,5 % gerechnet.

Anhand dieser Angaben ergeben sich rechnerisch 0–2 weitere Patienten, die aus einem früheren Tumorstadium in das Tumorstadium III progredieren und ebenfalls für die Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommen.

In der Summe ergeben sich so 1–5 Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III.

### **Schritt 3: Anteil der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem resezierbaren Melanom im Tumorstadium III**

Pembrolizumab kann in der adjuvanten Therapie nur Patienten nach vollständiger Resektion verabreicht werden. Wie auch schon in anderen Frühen Nutzenbewertungen deutlich wurde, kann allerdings nicht bei allen Patienten im Tumorstadium III der Tumor vollständig reseziert werden (72). In anderen Verfahren wurde hierbei von einer Resezierbarkeit von 98,7 % ausgegangen (69). In einer großen schwedischen Epidemiologie-Studie wurde zudem ein Anteil von 95,4 % resezierbarer Tumore im Tumorstadium III angegeben (44). Es wird mit der Spanne beider Werte von 95,4 %–98,7 % weiter kalkuliert.

Daraus ergeben sich 1–5 Kinder und Jugendliche mit einem resezierbaren Melanom im Tumorstadium III.

### **Schritt 4: GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der Anteil der Patienten in der GKV innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung wird anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten belief sich im September 2021 auf 73.207.009 Personen (73). Zudem lebten gemäß des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamtes zum Stand vom 30. September 2021 83.222.442 Menschen in Deutschland (74). Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 88,0 %, woraus sich eine Anzahl von 1–4 GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland

	<b>Juni 2021</b>
Gesamtbevölkerung in Deutschland	83.222.442
GKV-Versicherte	73.207.009
Anteil GKV-Versicherte	88,0 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (73, 74)	

### **Ableitung der Zielpopulation**

In Tabelle 3-17 werden, ausgehend von der Inzidenz des Melanoms und der unter Schritt 2 bis Schritt 4 ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-11 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Für die Behandlung mit Pembrolizumab wird ein Anteil von 1–4 GKV-Patienten geschätzt.

Tabelle 3-17: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation – Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Ableitungsschritt	Anteil	Fallzahlen	Quellen
Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren			
1. Anzahl an Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom (ICD-10 C43) in Deutschland 2022		23	(21, 66)
2. Anteil an Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III			
Primärdiagnose im Tumorstadium III	4,8–14,1 %	1–3	(7, 30, 47, 67-69, 71)
Diagnose in den Tumorstadien I-II mit Progress in das Tumorstadium III		0–2	(7, 67-69, 75-78)
Summe der Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III		1–5	
3. Anteil an Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem resezierbaren Melanom im Tumorstadium III	95,4–98,7 %	1–5	(44, 69)
4. GKV-Patienten in der Zielpopulation Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	88,0 %	1–4	(73, 74)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: Eigene Berechnung (65)			

### **Summe der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion (=Zielpopulation)**

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion resultieren die beiden folgenden Patientenpopulationen:

*Patientenpopulation 1:* Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

*Patientenpopulation 2:* Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion.

Aus der Summe der kalkulierten Patientenzahlen beider Patientenpopulationen ergeben sich 1.625–2.316 Patienten in der Zielpopulation von Pembrolizumab.



Tabelle 3-18: Summe der Patientenpopulationen zur Herleitung der Zielpopulation

Population	Anzahl der Patienten
<b>Patientenpopulation 1</b> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	1.624–2.312
<b>Patientenpopulation 2</b> Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	1–4
<b>Summe der Patientenpopulationen (=Zielpopulation)</b>	<b>1.625–2.316</b>

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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
Pembrolizumab	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion		1.625–2.316
	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.624–2.312
	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	1–4

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion konnte ein Hinweis auf einen

beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 A dargestellt.

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III kann aus formalen Gründen der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden. Es wird somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der aktuellen deutschen S3-Leitlinie (1) Fachbücher, Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs und der Prognose des Melanoms wurden aktuelle Auswertungen des RKI verwendet (7).

### Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die epidemiologischen Maßzahlen zu Prävalenz und Inzidenz sowie Informationen zur Prognose der Erkrankung wurden aus der Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ (7) herangezogen. Die Angaben zu den rohen Inzidenz- und Prävalenzraten sowie zur 5-Jahres-Überlebensrate stützen sich auf Daten aus der Datenbankabfrage beim ZfKD (21).

Für die Berechnung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) wurden zudem Daten des Statistischen Bundesamtes zur prognostizierten Anzahl von Männern und Frauen in Deutschland bis 2060 herangezogen (74).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern (5, 21, 68, 75) sowie Daten aus internationalen Studien entnommen (44, 76-78) und einer bereits veröffentlichten Nutzenbewertung (69) entnommen. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (73) sowie die neuesten Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland herangezogen (66).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen basieren auf Tabelle 3-19 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 A dieses Dossiers.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Langversion 3.3. AWMF Registernummer: 032/024OL- Juli 2020. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024OL1\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2020-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf). [Zugriff am: 13.05.2022]
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut (C43-C44). 2021. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2018/block-c43-c44.htm>. [Zugriff am: 18.05.2022]
3. World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition (ICD-O-3). 2013.
4. National Cancer Institut. ICCC Recode Third Edition ICD-O-3/IARC 2017. 2021 [cited 2022 18.05.]; Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/iccc/iccc-iarc-2017.html#fn>.
5. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR). Jahresbericht 2019. Verfügbar unter: [https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure\\_downloads/42507/0/1c5976c2a\\_b8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch\\_DKKR\\_Jahresbericht\\_2019\\_komplett.pdf](https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/42507/0/1c5976c2a_b8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf)

6. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Malignes Melanom: schwarzer Hautkrebs. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs.html>. [Zugriff am: 18.05.2022]
7. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe. 2021.
8. American Cancer Society. Special Section: Cancer in Adolescents and Young Adults. 2020. (2.12.2021) Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/special-section-cancer-in-adolescents-and-young-adults-2020.pdf>. [Zugriff am: 13.07.2022]
9. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arold ST, Imielinski M, Theurillat JP, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012;150(2):251-63.
10. Lu C, Zhang J, Nagahawatte P, Easton J, Lee S, Liu Z, et al. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *The Journal of investigative dermatology*. 2015;135(3):816-23.
11. Udayakumar D, Mahato B, Gabree M, Tsao H. Genetic determinants of cutaneous melanoma predisposition. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2010;29(3):190-5.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Hautkrebscreening. Zusammenfassende Dokumentation des Unterausschusses „Prävention“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2008.
13. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Hautkrebs-Früherkennung: Leberflecke, Muttermale, Pigmentflecke. 2022. Verfügbar unter: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwilz8u08tn3AhWaNuwKHfCLBjEQFnoECBMQAw&url=https%3A%2F%2Fwww.krebsinformationsdienst.de%2Fservice%2Fiblatt%2Fiblatt-hautkrebs-frueherkennung.pdf&usq=AOvVaw1PAzXa6FxtWF7c5AmCdsu8>. [Zugriff am: 12.05.2022]
14. Mones JM, Ackerman AB. Melanomas in Prepubescent Children: Review Comprehensively, Critique Historically, Criteria Diagnostically, and Course Biologically. *The American Journal of Dermatopathology*. 2003;25(3):223-38.
15. Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: Results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(6):913-25.
16. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4735-41.
17. Aldrink JH, Polites S, Lautz TB, Malek MM, Rhee D, Bruny J, et al. What's new in pediatric melanoma: An update from the APSA cancer committee. *Journal of Pediatric Surgery*. 2020;55(9):1714-21.
18. Ghasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierød MB. Sunscreen use and subsequent melanoma risk: a population-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(33):3976-83.
19. Brecht IB, Dunkel IJ, Garbe C. Melanoma in Children and Teenagers. In: Balch C, Atkins M, Garbe C, Gershenwald J, Halpern AC, Kirkwood JM, et al. (Hrsg.). *Cutaneous Melanoma 2020*. S. 969-82.

20. Saiyed FK, Hamilton EC, Austin MT. Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis. *Pediatric Health Med Ther.* 2017;8:39-45.
21. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Krebsregister Daten - Datenbankabfrage. 2022 [15.05.2022]; Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html).
22. Offenmueller S, Leiter U, Bernbeck B, Garbe C, Eigentler T, Borkhardt A, et al. Clinical characteristics and outcome of 60 pediatric patients with malignant melanoma registered with the German Pediatric Rare Tumor Registry (STEP). *Klinische Pädiatrie.* 2017;229(06):322-8.
23. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(8):775-84.
24. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2017;67(6):472-92.
25. Dobry AS, Zogg CK, Hodi FS, Smith TR, Ott PA, Iorgulescu JB. Management of metastatic melanoma: improved survival in a national cohort following the approvals of checkpoint blockade immunotherapies and targeted therapies. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2018;67(12):1833-44.
26. Kanaki T, Stang A, Gutzmer R, Zimmer L, Chorti E, Sucker A, et al. Impact of American Joint Committee on Cancer 8th edition classification on staging and survival of patients with melanoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2019;119:18-29.
27. Lange JR, Palis BE, Chang DC, Soong SJ, Balch CM. Melanoma in Children and Teenagers: An Analysis of Patients From the National Cancer Data Base. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(11):1363-8.
28. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(36):6199-206.
29. Hein R, Coras, B., Peters, B. Klinische Typen. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). *Manual Maligne Melanome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Auflage 6, 2011.*
30. Lam PH, Obirieze AC, Ortega G, Li BS, Purnell SD, Weeks CB, et al. An Age-Based Analysis of Pediatric Melanoma: Staging, Surgery, and Mortality in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *The American surgeon.* 2018;84(5):739-45.
31. Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, Hansson J. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Molecular oncology.* 2008;1(4):395-405.
32. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine.* 2012;367(2):107-14.
33. Montagut C, Settleman J. Targeting the RAF-MEK-ERK pathway in cancer therapy. *Cancer letters.* 2009;283(2):125-34.
34. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, Agarwala SS, van Herpen CM, Queirolo P, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF

- mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(3):249-56.
35. Heppt MV, Siepmann T, Engel J, Schubert-Fritschle G, Eckel R, Mirlach L, et al. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC cancer*. 2017;17(1):536.
  36. Jakob JA, Bassett RL, Jr., Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012;118(16):4014-23.
  37. Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, Deribe YL, Lawrence MS, Protopopov A, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature*. 2012;485(7399):502-6.
  38. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *Jama*. 2011;305(22):2327-34.
  39. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(21):2904-9.
  40. Goldinger SM, Murer C, Stieger P, Dummer R. Targeted therapy in melanoma - the role of BRAF, RAS and KIT mutations. *EJC supplements : EJC : official journal of EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer [et al]*. 2013;11(2):92-6.
  41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3962/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_nAWG\\_D-446\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3962/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_nAWG_D-446_BAnz.pdf). [Zugriff am: 10.11.2021]
  42. Keung EZ, Balch CM, Thompson JF, Kirkwood JM, Scolyer RA, Sondak VK, et al. Melanoma Prognosis and Staging. *Cutaneous Melanoma*2020. S. 271-97.
  43. Bajaj S, Donnelly D, Call M, Johannet P, Moran U, Polsky D, et al. Melanoma Prognosis: Accuracy of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual Eighth Edition. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(9):921-8.
  44. Rockberg J, Amelio JM, Taylor A, Jörgensen L, Ragnhammar P, Hansson J. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden—Stage-specific survival and rate of recurrence. *International Journal of Cancer*. 2016;139(12):2722-9.
  45. Garbe C, Radny P, Linse R, Dummer R, Gutzmer R, Ulrich J, et al. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19(6):1195-201.
  46. Grossmann KF, Margolin K. Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2015;7(3):181-91.
  47. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Brocker EB, Voit C, Gollnick H, et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(1):37-45.
  48. Garbe C, Keim U, Amaral T, Berking C, Eigentler TK, Flatz L, et al. Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint

- Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;JCO. 22.00202.
49. Leiter-Stöppke U, Keim U. Outcomes and Epidemiology of Melanoma Stage 2 and 3A as recorded in the Clinical Central German Melanoma Registry (EPMEL2). 2022.
  50. Lyth J, Falk M, Maroti M, Eriksson H, Ingvar C. Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I-II cutaneous malignant melanoma - from the population-based Swedish melanoma register. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1468-74.
  51. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, Colman MH, Wiener M, Soong SJ, et al. Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma. *Br J Surg*. 2008;95(11):1401-7.
  52. Leeneman B, Franken MG, Coupé VMH, Hendriks MP, Kruit W, Plaisier PW, et al. Stage-specific disease recurrence and survival in localized and regionally advanced cutaneous melanoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;45(5):825-31.
  53. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL, et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer*. 1999;86(11):2252-8.
  54. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clinical epidemiology*. 2016;8:109-22.
  55. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(18):3042-7.
  56. Ferrari A, Bono A, Baldi M, Collini P, Casanova M, Pennacchioli E, et al. Does Melanoma Behave Differently in Younger Children Than in Adults? A Retrospective Study of 33 Cases of Childhood Melanoma From a Single Institution. *Pediatrics*. 2005;115(3):649-54.
  57. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 30.11.2021 über den Widerruf der durch die Entscheidung K(2000)574 erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "IntronA - Interferon alfa-2b" auf Antrag des Zulassungsinhabers. 2021. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211130153944/dec\\_153944\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211130153944/dec_153944_de.pdf). [Zugriff am: 11.05.2022]
  58. Informationsstelle für Arzneyspezialitäten – IFA GmbH. IFA-Auftragsbestätigung zur außer Vertriebnahme von IntronA. 2021.
  59. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Mekinist®(Trametinib) 0,5 mg / 2 mg Filmtabletten. Stand: November 2021.
  60. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tafinlar® (Dabrafenib) 50mg / 75 mg Hartkapseln. Stand: November 2021.
  61. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(19):1813-23.
  62. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2022.
  63. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(19):1824-35.

64. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2022;399(10336):1718-29.
65. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3 A - Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2022.
66. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung – Hauptvarianten 1 bis 9. 2019. 2021.
67. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020.
68. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2018/19. 2018.
69. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Vemurafenib (Zelboraf) Modul 3 A – Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. 2013.
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 199: Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013.
71. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2021 Jahresbericht der zertifizierten Hautkrebszentren – Auditjahr 2020 / Kennzahlenjahr 2019. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren%20hautkrebs%2021-A1%2010315.pdf&cid=91543>. [Zugriff am: 13.07.2022]
72. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 785: Pembrolizumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
73. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar–Dezember 2021. Stand. 3. Januar 2022. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/Januar\\_bis\\_Dezember\\_2021\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2021_bf.pdf). [Zugriff am: 17.05.2022]
74. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 17.05.2022]
75. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C43: Malignes Melanom – Survival. Stand: April 2022. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC43\\_G-ICD-10-C43-Malignes-Melanom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC43_G-ICD-10-C43-Malignes-Melanom-Survival.pdf). [Zugriff am: 17.05.2022]
76. Lasithiotakis KG, Leiter U, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, Meier F, et al. Improvement of overall survival of patients with cutaneous melanoma in Germany, 1976-2001: which factors contributed? *Cancer*. 2007;109(6):1174-82.
77. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Hauschild A, Rompel R, Trefzer U, et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany:



- results of a prospective, longitudinal cohort study. *The British journal of dermatology*. 2015;172(6):1646-50.
78. Mervic L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. *PLoS One*. 2012;7(3):e32955.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient 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 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion <sup>b</sup>	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	17,4 Zyklen <sup>a</sup>	1 Tag je Zyklus
		Oder: 42-Tage-Zyklus <sup>b</sup> : Pembrolizumab 400 mg wird 1x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	Oder: 8,7 Zyklen <sup>a</sup>	Oder: 1 Tag je Zyklus
		Oder: 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 2 mg/kg KG <sup>b</sup> bis max. 200 mg wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	17,4 Zyklen <sup>a</sup>	1 Tag je Zyklus
	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 2 mg/kg KG <sup>b</sup> bis max. 200 mg wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	17,4 Zyklen <sup>a</sup>	1 Tag je Zyklus

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

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)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>				
Beobachtendes Abwarten	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.	n. a.
Dabrafenib + Trametinib	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	<u>Dabrafenib:</u> Dabrafenib 150 mg wird 2x täglich eingenommen (Kapseln) (2)	365	1
		<u>Trametinib:</u> Trametinib 2 mg wird 1x täglich eingenommen (Filmdröge) (3)	365	1
Nivolumab	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	<u>Nivolumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Nivolumab 240 mg wird 1x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (4)	26 Zyklen <sup>a</sup>	1 Tag je Zyklus
		Oder 28-Tage-Zyklus: Nivolumab 480 mg wird 1x alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (4)	13 Zyklen <sup>a</sup>	1 Tag je Zyklus
<p>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.</p> <p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>b: Pembrolizumab wird als 42-Tage-Zyklus gemäß Fachinformation ausschließlich für erwachsene Patienten mit einem Melanom empfohlen. Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren bekommen Pembrolizumab in Abhängigkeit ihres Körpergewichts alle 21 Tage. Die Dosierung von Pembrolizumab für Kinder und Jugendliche erfolgt körpergewichtsbezogen mit 2 mg Pembrolizumab pro Kilogramm Körpergewicht. Die maximale Dosis für Kinder und Jugendliche beträgt 200 mg Pembrolizumab (1)</p> <p>kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; n. a. nicht anwendbar</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

### **Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren***

Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen Patienten in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten oder in einer Dosierung von 400 mg als intravenöse Infusion einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben (*Erwachsene im Tumorstadium IIB und IIC der Patientenpopulation 1*). Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren erhalten eine körperlsgewichtsabhängige Dosierung mit 2 mg Pembrolizumab (KEYTRUDA®) pro Kilogramm Körpergewicht bis maximal 200 mg (*Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren im Tumorstadium IIB und IIC der Patientenpopulation 1*). Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfolgt beim Melanom bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr (1). Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 17,4 (21 tägiger Zyklus) bzw. 8,7 (42tägiger Zyklus) Behandlungszyklen für Pembrolizumab.

#### ***Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren***

Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht (max. 200 mg) als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben (*Patientenpopulation 2*). Für die Berechnung des gewichtsbezogenen Verbrauchs wurden Durchschnittswerte des Körpergewichts für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren in Deutschland herangezogen (5). Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

**Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien*****Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren******Beobachtendes Abwarten***

Als zVT wurde vom G-BA für die Patientenpopulation 1 Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion „Beobachtendes Abwarten“ gewählt (6). Somit können für die zVT weder Behandlungsmodus noch Behandlungsdauer angegeben werden.

***Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren******Dabrafenib in Kombination mit Trametinib***

Gemäß Fachinformation ist Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem Melanom im Tumorstadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion angezeigt (2). Die empfohlene Dosis von Dabrafenib beträgt 2x täglich 150 mg Dabrafenib (2 Kapseln à 75 mg Dabrafenib). Die Tagesgesamtdosis beträgt gemäß Fachinformation 300 mg (2).

Gemäß Fachinformation ist Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion angezeigt (3). Die empfohlene Dosis von Trametinib beträgt 1x täglich 2 mg Trametinib (3).

***Nivolumab***

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Melanom-Patienten nach vollständiger Resektion angezeigt (4).

Die empfohlene Dosierung von Nivolumab beträgt alle 2 Wochen 240 mg Nivolumab als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten oder alle 4 Wochen 480 mg Nivolumab als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten (4).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion <sup>b</sup>	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	17,4 <sup>a</sup>
		Oder: 42-Tage-Zyklus <sup>b</sup> : Pembrolizumab 400 mg wird 1x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	Oder 8,7 <sup>a</sup>
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion <sup>b</sup>	<u>Oder:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 2 mg/kg KG <sup>b</sup> (max. 200 mg) <sup>b</sup> wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	17,4 <sup>a</sup>
		<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 2 mg/kg KG <sup>b</sup> (max. 200 mg) <sup>b</sup> wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1)	17,4 <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>			
Beobachtendes Abwarten	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Dabrafenib + Trametinib	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	<u>Dabrafenib:</u> Dabrafenib 150 mg wird 2x täglich eingenommen (Kapseln) (2)	365
		<u>Trametinib:</u> Trametinib 2 mg wird 1x täglich eingenommen (Filmtablette) (3)	365
Nivolumab	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	<u>Nivolumab:</u> 14-Tage-Zyklus: Nivolumab 240 mg wird 1x alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (4)	26 <sup>a</sup>
		Oder 28-Tage-Zyklus: Nivolumab 480 mg wird 1x alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (4)	13 <sup>a</sup>
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>b: Pembrolizumab wird als 42-Tage-Zyklus gemäß Fachinformation ausschließlich für erwachsene Patienten mit einem Melanom empfohlen. Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren bekommen Pembrolizumab in Abhängigkeit ihres Körpergewichts alle 21 Tage. Die Dosierung von Pembrolizumab für Kinder und Jugendliche erfolgt körpergewichtsbezogen mit 2 mg Pembrolizumab pro Kilogramm Körpergewicht. Die maximale Dosis für Kinder und Jugendliche beträgt 200 mg Pembrolizumab (1)</p> <p>kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar</p>			

Sofern nicht anders angegeben, wird die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen (365 Tage). Dies ist der Fall für Pembrolizumab, Trametinib und Nivolumab (1, 3, 4). Diese Wirkstoffe werden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten verabreicht und die Behandlungsdauer daher standardisiert auf ein Jahr bezogen.

Für Dabrafenib ist die Behandlungsdauer auf maximal 12 Monate beschränkt (2).



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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion <sup>b</sup>	<u>Pembrolizumab</u> : 21-Tage-Zyklus: 17,4	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg</b>
		Oder: 42-Tage-Zyklus <sup>b</sup> : 8,7	Oder: 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg</b>
		Oder: 21-Tage-Zyklus: 17,4	2 mg/kg KG <sup>b</sup> Kinder und Jugendliche 12-<13 Jahre (47,1 kg): 94,2 mg	17,4 Zyklen x 1-2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 17,4-34,8 Durchstechflaschen à 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Jugendliche 17- <18 Jahre (67 kg) 134 mg 1- 2 Durchstech- flaschen à 100 mg	<b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 1.740-3.480 mg</b>
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	<i>Patienten- population 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4	2 mg/kg KG <sup>b</sup> Kinder und Jugendliche 12 bis <13 Jahre (47,1 kg): 94,2 mg  Jugendliche 17 bis < 18 Jahre (67 kg) 134 mg 1-2 Durch- stechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 1-2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 17,4-34,8 Durchstechflaschen à 100 mg <b>Jahresdurchschnitts- verbrauch: 1.740-3.480 mg</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>				
Beobachtendes Abwarten	<i>Patienten- population 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.	n. a.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dabrafenib + Trametinib	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	<u>Dabrafenib:</u> 365	300 mg (2x täglich 150 mg zu je 2 Kapseln à 75 mg)	2 Gaben pro Tag x 150 mg (2 Kapseln) Gesamtverbrauch = 300 mg (4 Kapseln à 75 mg) pro Tag 109.500 mg (1.460 Kapseln) pro Jahr  <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 109.500 mg (1.460 Kapseln à 75 mg)</b>
		<u>Trametinib:</u> 365	2 mg (1x täglich 1 Tablette à 2 mg)	1 Gabe pro Tag x 2 mg (1 Tablette) Gesamtverbrauch= 2 mg (1 Tablette) pro Tag 730 mg (365 Tabletten) pro Jahr  <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 mg (365 Tabletten à 2 mg)</b>
Nivolumab	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	<u>Nivolumab:</u> 14-Tage-Zyklus: 26	240 mg	26 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 120 mg, Gesamtverbrauch = 52 Durchstechflaschen à 120 mg  <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.240 mg</b>
		<u>Nivolumab:</u> 28-Tage-Zyklus: 13	480 mg	13 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 120 mg, Gesamtverbrauch = 52 Durchstechflaschen à 120 mg  <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.240 mg</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>b: Pembrolizumab wird als 42-Tage-Zyklus gemäß Fachinformation ausschließlich für erwachsene Patienten mit einem Melanom empfohlen. Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren bekommen Pembrolizumab in Abhängigkeit ihres Körpergewichts alle 21 Tage. Die Dosierung von Pembrolizumab für Kinder und Jugendliche erfolgt körperlsgewichtsbezogen mit 2 mg Pembrolizumab pro Kilogramm Körpergewicht. Die maximale Dosis für Kinder und Jugendliche beträgt 200 mg Pembrolizumab (1)</p> <p>kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1-4).

Generell wurde für das fixdosierte Pembrolizumab der Verbrauch pro Gabe (Zyklus) mit der Anzahl der Zyklen pro Jahr multipliziert. Daraus ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch.

Für die Verbrauchs- und Kostenberechnungen bei Kindern und Jugendlichen wird, entsprechend dem Vorgehen aus anderen Nutzenbewertungen (7), eine Spanne ermittelt. In diesem Dossier basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen von 12 bis <13 Jahren (Untergrenze) und dem durchschnittlichen Körpergewicht von Jugendlichen von 17 bis <18 Jahren (Obergrenze). Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden den statistischen Angaben der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund) entnommen, die auf dem Mikrozensus 2013 basieren.

Es werden zunächst die pro Gabe benötigten Dosen errechnet. Auf Basis dieser ermittelten Dosen werden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert.

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

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup>	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Pembrolizumab (KEYTRUDA <sup>®</sup> )	<u>KEYTRUDA<sup>®</sup> 25 mg/ml</u> 1 Durchstechflasche Taxe-VK = 3.037,30 €	2.865,36 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 170,17 € <sup>d</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>		
Beobachtendes Abwarten	n. a.	n. a.
Dabrafenib + Trametinib	<u>Tafinlar<sup>®</sup> 75 mg</u> 1 Packung à 120 Hartkapseln Taxe-VK = 5.831,95 €	5.830,18 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 0,00 € <sup>d</sup> )
	<u>Mekinist<sup>®</sup> 2 mg</u> 1 Packung à 30 Filmtabletten Taxe-VK = 4.367,57 €	4.365,80 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 0,00 € <sup>d</sup> )
Nivolumab	<u>OPDIVO<sup>®</sup> 10 ml/120 mg</u> 1 Packung à 1 Durchstechflaschen Taxe-VK = 1.546,93 €	1.460,11 € <sup>b</sup> (1,77 € <sup>c</sup> ; 85,05 € <sup>d</sup> )
Für die Berechnung der Kosten von Pembrolizumab wird nachfolgend die Packungsgröße 25 mg/ml in einer Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat verwendet. a: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 01. Mai 2022). b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)		

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)<sup>a</sup></b>	<b>Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<p>d: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (Herstellerrabatt)</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe Stand: 01. Mai 2022</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-23 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den verschiedenen Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Die Preisabfragen erfolgten für alle Therapien am 01. Mai 2022. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 € je Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne MwSt.

Die im Rahmen der Verhandlung nach § 130b SGB V auf Basis der Nutzenbewertung vereinbarten Rabatte sind ebenfalls in den folgenden Kostenberechnungen berücksichtigt.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-22) und den Arzneimittelkosten (siehe Tabelle 3-23) werden zunächst die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	<u>Pembrolizumab</u> (Patientenpopulation 1) 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 2x 100 mg	99.714,53 €	99.714,53 € <sup>a</sup>
	Oder: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus <sup>b</sup> 4x 100 mg	99.714,53 €	99.714,53 € <sup>a</sup>
	Oder: 2 mg/kg KG <sup>b</sup> (max. 200 mg) an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 1-2x 100 mg	49.857,26 € - 99.714,53 €	49.857,26 € - 99.714,53 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	<u>Pembrolizumab</u> : (Patientenpopulation 2) 2 mg/kg KG <sup>b</sup> (max. 200 mg) an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 1-2x 100 mg	49.857,26 € - 99.714,53 €	49.857,26 € - 99.714,53 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>			
Beobachtendes Abwarten	n. a.	n. a.	n. a.
Dabrafenib + Trametinib	<u>Dabrafenib</u> : 2x täglich 150 mg	70.933,86 €	124.051,09 €
	<u>Trametinib</u> : 1x täglich 2 mg	53.117,23 €	
Nivolumab	<u>Nivolumab</u> : 240 mg an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus 2x 120 mg	75.925,72 €	75.925,72 €
	<u>Nivolumab</u> : 480 mg an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus 4x 120 mg	75.925,72 €	75.925,72 €
a: Unabhängig von einer Behandlung alle drei bzw. sechs Wochen			
b: Pembrolizumab wird als 42-Tage-Zyklus gemäß Fachinformation ausschließlich für erwachsene Patienten mit einem Melanom empfohlen. Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren bekommen Pembrolizumab in Abhängigkeit ihres Körpergewichts alle 21 Tage. Die Dosierung von Pembrolizumab für Kinder und Jugendliche erfolgt			

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive</b>	<b>Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive</b>
<p>körpergewichtsbezogen mit 2 mg Pembrolizumab pro Kilogramm Körpergewicht. Die maximale Dosis für Kinder und Jugendliche beträgt 200 mg Pembrolizumab (1)</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht abwendbar; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: (8)</p>			

Die in Tabelle 3-24 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben wurden. Dabei werden die Anzahl der Zyklen und die Dosierung der einzelnen Therapien pro Gabe (Zyklus) berücksichtigt. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab für die *Patientenpopulation 1*, „Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion“, jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 49.857,26 € bis 99.714,53 € pro Patient. Die Spanne der Jahrestherapiekosten bezieht sich auf die Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren im Tumorstadium IIB oder IIC der *Patientenpopulation 1*. Für die erwachsene Patienten der *Patientenpopulation 1* betragen die Jahrestherapiekosten 99.714,53 €.

Für die *Patientenpopulation 2* „Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion“ fallen für die GKV basierend auf der körpergewichtsbezogenen Dosierung durchschnittlich 49.857,26 € bis 99.714,53 € pro Patient pro Jahr an.

Für die zVT Beobachtendes Abwarten können keine Angaben zu den jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für die GKV gemacht werden.

Für die zVT Dabrafenib in Kombination mit Trametinib fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 124.051,09 € pro Patient für die GKV an.

Für die zVT Nivolumab belaufen sich die jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV auf 75.925,72 € pro Patient pro Jahr.



### 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 3-25 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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 Oder 8,7
	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 Oder 8,7
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>				
Beobachtendes Abwarten	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.	n. a.
Dabrafenib + Trametinib	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	Keine	Keine	Keine

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
Nivolumab	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26 Oder 13
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	26
		Oder: Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	13
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar Quellen: (1-4)				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-25 aufgeführten zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt.

Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden auf ein Jahr hochgerechnet. Dabei wurden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), wurden nicht berücksichtigt. Zudem wurden erforderliche Leistungen, die bei den Therapien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und bei allen Vergleichstherapien identisch sind, ebenfalls nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und Nivolumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 4).

Die Behandlungen mit Pembrolizumab und Nivolumab 240 mg erfolgen als intravenöse Kurzzeitinfusion über 30 Minuten (1, 4). Die Behandlung mit Nivolumab 480 mg erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (4).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 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 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (9, 10)	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen (siehe Tabelle 3-26) (9).

#### ***Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern***

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen. Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (10)

#### ***Infusionszeiten***

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,55 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,59 € abrechnungsfähig (9).

*Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-26 (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 3-27: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 21-Tage-Zyklus	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	131,37 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.366,77 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 42-Tage-Zyklus <sup>a</sup>	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,70 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	65,69 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	683,39 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>			
Beobachtendes Abwarten	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	0,00 €

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
Dabrafenib + Trametinib	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	Keine	Keine
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	0,00 €
Nivolumab 14-Tage-Zyklus	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.846,00 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	196,30 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV Leistungen	2.042,30 €
Nivolumab 28-Tage-Zyklus	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	923,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	241,67 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV Leistungen	1.164,67 €
<p>a: Pembrolizumab wird als 42-Tage-Zyklus gemäß Fachinformation ausschließlich für erwachsene Patienten mit einem Melanom empfohlen. Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren bekommen Pembrolizumab in Abhängigkeit ihres Körpergewichts alle 21 Tage. Die Dosierung von Pembrolizumab für Kinder und Jugendliche erfolgt körpergewichtsbezogen mit 2 mg Pembrolizumab pro Kilogramm Körpergewicht. Die maximale Dosis für Kinder und Jugendliche beträgt 200 mg Pembrolizumab</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm</p> <p>Quelle: (8)</p>			

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-25 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-26 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

Die Zusatzkosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wurden für Pembrolizumab und Nivolumab angegeben.

Die Zusatzkosten für Infusionszeiten wurden bei Pembrolizumab und Nivolumab, wie in den jeweiligen Fachinformationen angegeben, angerechnet (1, 4).

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 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 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 21-Tage Zyklus	Patientenpopulation 1 Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den	99.714,53 €	131,37 €	1.235,40 €	101.081,30 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 42-Tage Zyklus <sup>c</sup>	Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	99.714,53 €	65,69 €	617,70 €	100.397,91 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 2 mg/kg KG <sup>c</sup> 21-Tage Zyklus		49.857,26 € - 99.714,53 €	131,37 €	1.235,40 €	51.224,03 € - 101.081,30 € <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 2 mg/kg KG <sup>c</sup> 21-Tage Zyklus	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	49.857,26 € - 99.714,53 €	131,37 €	1.235,40 €	51.224,03 € - 101.081,30 € <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>					
Beobachtendes Abwarten	<i>Patientenpopulation 1</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Dabrafenib + Trametinib	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	124.051,09 €	0,00 €	0,00 €	124.051,09 €



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Nivolumab	<i>Patientenpopulation 2</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	75.925,72 €	196,30 € - 241,67 €	923,00 € - 1.846,00 €	77.090,39 € - 77.968,02 € <sup>b</sup>
<p>a: Die Spanne der Jahrestherapiekosten für Pembrolizumab für die Kinder und Jugendlichen der <i>Patientenpopulationen 1 und 2</i> basiert auf der körperrgewichtbezogenen Dosierung 2 mg/kg. Hierfür wurde das Durchschnittsgewicht der Altersgruppe der 12 bis &lt;13-Jährigen als Untergrenze und der 17 bis &lt;18-Jährigen als Obergrenze herangezogen</p> <p>b: Die Spanne der Jahrestherapiekosten für Nivolumab basiert auf zwei Therapiezyklen: 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen</p> <p>c: Pembrolizumab wird als 42-Tage-Zyklus gemäß Fachinformation ausschließlich für erwachsene Patienten mit einem Melanom empfohlen. Kinder und Jugendliche der <i>Patientenpopulationen 1 und 2</i> ab 12 Jahren bekommen Pembrolizumab in Abhängigkeit ihres Körpergewichts alle 21 Tage. Die Dosierung von Pembrolizumab für Kinder und Jugendliche erfolgt körperrgewichtbezogen mit 2 mg Pembrolizumab pro Kilogramm Körpergewicht. Die maximale Dosis für Kinder und Jugendliche beträgt 200 mg Pembrolizumab</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; n. a. nicht anwendbar</p> <p>Quelle: (8)</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) ist in Europa als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen zugelassen.

In der Vergangenheit wurden Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene Patienten in den Tumorstadien IIB oder IIC mit einem patientenindividuellen Therapieschema unter Berücksichtigung des Nutzens und den Nebenwirkungen behandelt. Zur Behandlung kamen Interferon-alfa oder Beobachtung der Patienten infrage (11). Eine Behandlung mit Interferon-alfa spielte im klinischen Alltag jedoch nur eine untergeordnete Rolle und fand keinen regelhaften Einsatz, weshalb die Patienten häufig nur beobachtet wurden. Gründe dafür waren das hohe Toxizitätspotential und die dosisabhängigen Nebenwirkungen von Interferon-alfa, die so die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussten. Im Oktober 2021 erfolgte die Marktrücknahme von Interferon-alfa. Mit Pembrolizumab steht Kindern und Jugendlichen Patienten mit einem Melanom ab 12 Jahren und Erwachsenen Patienten in den Tumorstadien IIB oder IIC eine neue wirksame Behandlungsoption zur Verfügung.

Die vom G-BA festgelegten zVT sind für die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren im Tumorstadium III bisher nicht zugelassen. Demnach kann davon ausgegangen werden, dass der Patientenanteil, der mit Pembrolizumab behandelt wird, in der Versorgungsrealität einen weitaus höheren Anteil darstellt.

Mit den in Abschnitt 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 1.625–2.316 Patienten geschätzt, die adjuvant mit Pembrolizumab behandelt werden können.

Für die Patienten, die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann.

### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert (1). Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten können.

### **Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der Zulassungsstudie KEYNOTE 716 brachen zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 04. Januar 2022 17,2 % der Patienten die Therapie mit Pembrolizumab wegen unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 in Modul 4A).

### **Patientenpräferenzen**

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern

und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen eine sehr vielversprechende Therapieoption mit sehr guter Wirksamkeit und einer guten Verträglichkeit zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Die Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den Arzt oder Patienten.
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

*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.*

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass in der Versorgungsrealität nicht alle infrage kommenden Patienten mit Pembrolizumab behandelt werden.

Es wird hingegen erwartet, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient von Pembrolizumab nicht verändern werden.

### **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.*

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienen die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1-4).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Mai 2022) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt (8).

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (Stand: 1. Quartal 2022) und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (9, 10) entnommen. Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht jugendlicher Patienten wurden den Angaben der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes entnommen (5).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

### 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 3.3.6 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. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tafinlar® (Dabrafenib) 50mg / 75 mg Hartkapseln. Stand: November 2021.
3. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Mekinist®(Trametinib) 0,5 mg / 2 mg Filmtabletten. Stand: November 2021.
4. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2022.
5. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung vom 12. August 2021: 2021-B-162 Pembrolizumab zur Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C. 2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, vorbehandelte Patienten,  $\geq 3$  Jahre). 2021.
8. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3 A - Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2022.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2022.
10. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 - Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01. März 2022.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Langversion 3.3. AWMF Registernummer: 032/024OL- Juli 2020. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024OL1\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2020-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf). [Zugriff am: 13.05.2022]

### 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.*

#### **Für das vorliegende Dossier maßgebliche Anwendungsgebiete**

##### ***Melanom***

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt<sup>1</sup> (1).

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt<sup>2</sup> (1).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

##### ***Diagnostik bei atypischem Ansprechen***

Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

---

<sup>1</sup> Im Rahmen der hier zu bewertenden Zulassungserweiterung wurde die am 17.07.2015 zugelassene Indikation „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.“ aktualisiert. Dieses Anwendungsgebiet ist Gegenstand des abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens mit der Vorgangsnummer 2015-08-15-D-186 und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

<sup>2</sup> Im Rahmen der hier zu bewertenden Zulassungserweiterung wurde die am 12.12.2018 zugelassene Indikation „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“ aktualisiert. Dieses Anwendungsgebiet war Gegenstand des abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446 und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

**Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen**

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere Unterabschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

**Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals**

Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

**Anforderungen an die Behandlungsdauer**

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

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.

**Zulassungsstudie KEYNOTE 716**

Die Patienten erhielten Pembrolizumab bis zu einem Jahr oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität.

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA® insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

## **Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen**

### ***Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen***

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere die Unterabschnitte „Dosierung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

### ***Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen***

Die Anwendung von KEYTRUDA<sup>®</sup> wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist für Patienten  $\geq 65$  Jahre nicht erforderlich.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA<sup>®</sup> wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA<sup>®</sup> wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA<sup>®</sup> bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, außer bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom oder klassischem HL, nicht erwiesen.

Daten zur Langzeitsicherheit von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom in den Tumorstadien IIB, IIC und III im Rahmen einer adjuvanten Behandlung liegen derzeit nicht vor.

Die Daten aus klinischen Studien mit Melanompatienten im Kindes-/Jugendalter sind sehr begrenzt und die Wirksamkeit wurde durch Extrapolation aus Daten von Erwachsenen ermittelt.

#### *Melanom des Auges*

Bei Patienten mit Melanom des Auges stehen limitierte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA<sup>®</sup> zur Verfügung.



### Anwendung von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung bei Patienten mit Melanom

Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre wurde eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen beobachtet. Die Daten hinsichtlich Sicherheit bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Rahmen einer adjuvanten Behandlung des Melanoms sind begrenzt.

#### *Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten*

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  (außer bei Urothelkarzinom und RCC); HIV-Infektion, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit; einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte; schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad-4 oder Grad-3-Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ( $> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ( $> 1,5$ -fachen Erhöhung von Bilirubin über dem oberen Normwert (ULN);  $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

#### **Zulassungsstudie KEYNOTE 716**

Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, sowie Patienten, die ein Melanom der Schleimhaut oder des Auges hatten, waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die außer einer Operation vorher eine andere Therapie des Melanoms erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen.

#### **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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen**

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

### **Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

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

Nicht zutreffend.

### **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 Anforderungen an diesen Abschnitt werden so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind (2).

#### **Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Siehe hierzu auch Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

#### **Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen

Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

Nicht zutreffend.

### **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.*

### **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID**

#### ***Risikomanagement-Plan (RMP)***

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

#### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um

ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen (irARs).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

**Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten** sollte Folgendes beinhalten:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenpass

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und des Patientenpasses:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs), und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient den Patientenpass immer bei sich trägt und ihn bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Der Pass erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf dem Pass die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält der Pass einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA® behandelt wird.

#### Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-29: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2025

Beschreibung	Fällig am
<p>2. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:</p> <p>Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur)</li> <li>• Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2</li> <li>• Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil</li> </ul>	4Q 2024
<p>3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III] – Abschließender Studienbericht</p>	4Q 2023
<p>4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Keytruda® bei Patienten mit MSI-H-/dMMR-Magen-, -Dünndarm- und biliären Karzinomen weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse einschließlich der ORR-Daten der Kohorten K und L der Studie KEYNOTE-158, einer Phase-II-Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab (MK-3475) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, vorlegen.</p>	1Q 2025
<p>5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit Stadium IIB oder IIC Melanom weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die per Protokoll festgelegte abschließende Analyse des DMFS und die Interimsanalyse des OS für KN716 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-II] – Klinischer Studienbericht</p>	2Q 2023 4Q 2028
<p>DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: Immunhistochemisch; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RFS: Recurrence-free Survival; RNA: Ribonucleic Acid</p>	

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

Nicht zutreffend.

### 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.*

Nachfolgend in Tabelle 3-30 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-30: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien) im Zusammenhang mit der Anwendung von Pembrolizumab ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten  Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung</li> </ul>



Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>
GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom Quelle: (3)		

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

Nicht zutreffend.

### 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.*

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg/kg Körpergewicht (KG) (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 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. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

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.



**Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie**

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-31 beschrieben.

Tabelle 3-31: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben <sup>a</sup>
	Grad 3 oder Grad 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben <sup>a</sup>
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben <sup>a</sup>
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
	Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -symptomatische-Hypophysitis	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben <sup>a</sup>
	Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad ≥ 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose  Hyperthyreose Grad ≥ 3	Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und – falls angezeigt – mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden.

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
<b>Hepatitis</b>  <b>HINWEIS:</b> Zur Behandlung von Patienten mit RCC <b>unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</b> mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben <sup>a</sup>
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
<b>Hautreaktionen</b>	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben <sup>a</sup>
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen
<b>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben <sup>a</sup>
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein. a: Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA® nicht auf Grad 0 - 1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCC: Renal cell carcinoma; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert		

Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht bekannt.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-31 nicht anders festgelegt.

Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, müssen den Patientenpass erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA® informiert werden.

### **Art der Anwendung**

KEYTRUDA® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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.

#### ***Immunvermittelte Nebenwirkungen***

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad-3-immunvermittelter-Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

#### *Immunvermittelte Pneumonitis*

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Pneumonitis unterbrochen und bei Grad-3-, Grad-4- oder wiederholter Grad-2-Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

#### *Immunvermittelte Kolitis*

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2- oder Grad-3-Kolitis unterbrochen und bei Grad-4- oder wiederholt Grad-3-Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

#### *Immunvermittelte Hepatitis*

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. 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 und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad-2-Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad  $\geq 3$  Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

#### *Immunvermittelte Nephritis*

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$

Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2-Nephritis unterbrochen und bei Grad-3- oder Grad-4-Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

#### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes-mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-1-Diabetes-mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Typ-1-Diabetes in Verbindung mit Grad  $\geq 3$  Hyperglykämie oder Ketoazidose sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden, bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. 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. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad  $\geq 3$  Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad  $\leq 1$  unterbrochen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die

Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert haben und die, falls angezeigt, mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Ansonsten sollte die Behandlung abgesetzt werden.

#### *Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut*

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab bei Grad-3-Hautreaktionen bis zur Besserung auf Grad  $\leq 1$  unterbrochen oder bei Grad-4-Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

#### *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis und nicht-infektiöse Zystitis.

Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA<sup>®</sup> wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad-3-immunvermittelte-Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Nebenwirkung.

Bei Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis, -Enzephalitis oder -Guillain-Barré-Syndrom ist Pembrolizumab dauerhaft abzusetzen.

### ***Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Organtransplantation***

#### *Abstoßung von soliden Organtransplantaten*

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

#### *Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)*

##### Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit klassischem HL, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD, *veno-occlusive disease*) beobachtet. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen, sollten der potenzielle Nutzen einer allo-HSZT und das potenziell erhöhte Risiko transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

##### Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte wurde nach einer Behandlung mit Pembrolizumab akute GVHD, einschließlich GVHD mit tödlichem Ausgang berichtet. Patienten mit einer GVHD nach ihrer Transplantation könnten ein erhöhtes Risiko für eine GVHD nach einer Behandlung mit Pembrolizumab haben. Der Nutzen einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte gegen das Risiko einer möglichen GVHD bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte abgewogen werden.

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### ***Schwangerschaft***

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

### ***Fertilität***

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Pembrolizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Gabe von Pembrolizumab über Schwindel und Ermüdung/Fatigue berichtet.



### **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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen, um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### ***Zubereitung und Anwendung der Infusion***

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel und Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur

gebracht werden. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.

- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **Dauer der Haltbarkeit/ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### ***Dauer der Haltbarkeit***

##### *Ungeöffnete Durchstechflasche*

2 Jahre.

##### *Nach Zubereitung der Infusion*

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

#### ***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung***

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

Nicht zutreffend.

### 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 in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA®. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® ist als Referenz diesem Dossier beigefügt (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Risk Management Plan (siehe Abschnitt 3.4.7).

### 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. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. 2022.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Risikomanagement-Plan (RMP): Pembrolizumab. Stand der Information v37.0. 2022.

### 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 3-32 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-32: 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)
	keine		

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand Juni 2022 (1) sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung vom Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erforderlich sind.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

*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. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.