Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 U

Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren

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

Stand: 28.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... **2**
Abbildungsverzeichnis ... **3**
Abkürzungsverzeichnis ... **4**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... **6**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 59
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 84

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Pathologische AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms gemäß 8. Version 12
Tabelle 3-2: M-Klassifikation des Melanoms mit AJCC-Stadium IV gemäß 8. Version 16
Tabelle 3-3: Inzidenz der malignen Melanome bei Jugendlichen für die Jahre 2015 bis 2019 22
Tabelle 3-4: Hochrechnung der Inzidenz der malignen Melanome bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Jahre 2020 bis 2028 24
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 26
Tabelle 3-6: Anteil der Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV (resezierbar, nicht-resezierbar) 29
Tabelle 3-7: Anteil der Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV (vollständig resezierbar) 30
Tabelle 3-8: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 31
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 32
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 40
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 42
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 43
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 48
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen 49
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 51
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 52
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 53
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 53
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten 79
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 83

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für maligne Melanome (ICD-10 C43) in Deutschland, 2017–2018 21
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation 27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
DFL	Durchstechflasche(n)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-host disease
HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LDH	Lactatdehydrogenase
MEK	Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (Mitogen activated Extracellular signal-regulated Kinase)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n	Anzahl der Patienten
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
pT	pathologische T-Kategorie
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan

Abkürzung	**Bedeutung**
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
UV	Ultraviolett
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

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

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

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert [1]. Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Teilpopulation „Jugendliche ab 12 Jahren“.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren wie folgt bestimmt [2]:

Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder mit Metastasierung nach vollständiger Resektion, adjuvante Behandlung

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Folgende Therapien werden als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet:

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom)
- Pembrolizumab (Monotherapie).

Der G-BA führt hierzu Folgendes aus:

„Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden. Der BRAF-V600-Mutationsstatus ist entsprechend zu berücksichtigen."

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Frage der ZVT fand am 19. Oktober 2022 statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2022-B-204 dokumentiert [2]. Die vom G-BA festgelegte ZVT ist oben in Abschnitt 3.1.1 beschrieben.

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 Informationen im Abschnitt 3.1 wurden im Wesentlichen der Niederschrift zum Beratungsgespräch [2] entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de, aufgerufen am 07.06.2023.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-204 Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs 19.10.2022; Niederschrift vom 30.01.2023; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2022-B-204 Nivolumab; Stand: Oktober 2022; 2023.

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.

Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert [1]. Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Teilpopulation „Jugendliche ab 12 Jahren".

Ursachen der Entstehung des malignen Melanoms und natürlicher Krankheitsverlauf

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der durch Entartung von melanozytären Zellen (Pigmentzellen der Haut) entsteht. Es ist für 90 % aller Todesfälle durch Hauttumoren verantwortlich und weist die höchste Metastasierungsrate auf [2]. Die ICD-10-GM Kodierung lautet: C43 Bösartiges Melanom der Haut [3]. Die Tumoren entwickeln sich primär an der Haut [4], selten am Auge [5] und an den Hirn- und Schleimhäuten [6].

Das maligne Melanom zählt zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland mit einem – stadienübergreifend – prozentualen Anteil von 4,7 % bei den Frauen und 4,5 % bei den Männern [7]. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen ist mit 62 Jahren vergleichsweise niedrig, Männer erkranken im Mittel mit 68 Jahren [7]. Anders als viele andere onkologische Erkrankungen in Deutschland betrifft das maligne Melanom auch jüngere Patienten[1], wenn auch sehr selten. So ist gemäß dem aktuellen G-BA-Beschluss zu Pembrolizumab mit ca. 1 bis 4 Jugendlichen ab 12 Jahren pro Jahr für das Tumorstadium III nach vollständiger Resektion in Deutschland zu rechnen [8]. Das maligne Melanom bei Minderjährigen tritt hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren auf; nur in 0,3 % der Fälle sind die Patienten jünger als 15 Jahre [9–11]. Gemäß der Unterteilung pädiatrischer Bevölkerungsgruppen nach der internationalen E11-Leitlinie der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) entsprechen die Jugendlichen der Altersgruppe von 12 bis 18 Jahren [12, 13]. Patienten < 12 Jahren werden im Folgenden als Kinder zusammengefasst.

[1] Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind geschlechtsneutral und beziehen sich auf Angehörige aller Geschlechter.

Wichtigster exogener Risikofaktor für ein malignes Melanom sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen ist die ultraviolette (UV-)Strahlung, vor allem die wiederkehrende intensive Sonnenbelastung. Dies gilt sowohl für die natürliche Strahlung durch die Sonne als auch für künstliche UV-Strahlung zum Beispiel im Solarium. Sonnenbrände in jedem Alter erhöhen das Risiko. Zu den wichtigsten angeborenen Risikofaktoren gehören bereits bei der Geburt vorhandene, besonders große Pigmentmale und ein heller Hauttyp. Sind mehrere Verwandte ersten Grades an malignen Melanomen erkrankt, kann dies auf ein familiär erhöhtes Risiko durch ererbte Mutationen hindeuten. Ein bedeutsamer Risikofaktor ist auch die Anzahl gutartiger Pigmentmale, die im Laufe des Lebens aufgetreten sind, sowie das Vorkommen von atypischen (dysplastischen) Pigmentmalen [7].

Das maligne Melanom ist im frühen Erkrankungsstadium häufig symptomlos, neigt aber frühzeitig zur hämatogenen oder lymphatischen Metastasierung mit Auftreten von lokoregionären Metastasen und Fernmetastasen [14–16].

Das maligne Melanom ist wegen seiner hohen genetischen Heterogenität [17] prognostisch ungünstig und als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten [18]. Etwa 30 % aller Melanome werden erst in den Tumorstadien II-IV erstmalig diagnostiziert [7]. Patienten mit fernmetastasiertem Melanom (Stadium IV) hatten insbesondere vor Zulassung der neuen Substanzen ab 2011 eine sehr schlechte Prognose mit einem 1-Jahres-Überleben von nur etwa 25 % [19]. Laut aktuellen Daten (Jahre 2016 bis 2018) hat sich das Überleben verbessert, wobei das relative 5-Jahres-Überleben für das fernmetastasierte Melanom (Stadium IV) mit nur 32 % bei Frauen bzw. 19 % bei Männern noch immer ungünstig ist [7]. Im Stadium III liegt das relative 5-Jahresüberleben für Frauen bei 72 % bzw. für Männer bei 60 % [7].

Ebenso wie bei Erwachsenen ist das Überleben bei Kindern und Jugendlichen vom Stadium der Erkrankung abhängig und reduziert sich stark bei fortgeschrittenem Stadium. Die Verteilung der Patienten auf die Stadien I bis IV bei Erstdiagnose für Erwachsene und Kinder/Jugendliche weicht prozentual zwar teils voneinander ab, der weitaus größte Anteil entfällt aber in beiden Populationen auf Stadium I und der deutlich geringste Anteil auf das Stadium IV: Für Erwachsene zeigten Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) aus insgesamt 23 bevölkerungs- und 7 einrichtungsbezogenen klinischen Krebsregistern in 10 Bundesländern im Zeitraum 2002 bis 2011 für die Stadien I bis IV Anteile von 67,7 %, 19,4 %, 9,4 % und 3,6 % [20]; für Kinder und Jugendliche zeigte eine Auswertung des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft von 443 zwischen 1983 und 2011 registrierten Patienten im Alter von $\leq$ 18 Jahren für die Stadien I bis IV Anteile von 76,9 %, 15,6 %, 6,7 % und 0,7 % [9]. Die Auswertung des Zentralregisters Malignes Melanom zeigte für Kinder und Jugendliche für die Stadien I, II und III/IV jeweils ein 5-Jahres-Überleben von 98,5 %, 91,1 % und 53,0 % [9]. Insgesamt lässt sich basierend auf diesen Angaben eine weitgehend vergleichbare Größenordnung für das Überleben in Bezug auf die Abhängigkeit vom Stadium zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren abschätzen. Auf Grund der wenigen (aktuellen) Daten für die Patientengruppe der Jugendlichen ab 12 Jahren und der daraus resultierenden Limitierungen stellen diese Angaben insgesamt eine Annäherung dar.

Durch ein flächendeckendes Hautkrebsscreening kann die Diagnose ggf. zu einem Zeitpunkt erfolgen, zu dem noch keine Metastasierung erfolgt bzw. das Metastasierungsrisiko gering ist und aufgrund der guten Therapiemöglichkeiten in frühen Stadien die Morbidität und Mortalität reduziert werden [21, 22]. In Deutschland wird seit Juli 2008 für alle gesetzlich Versicherten ab dem 35. Lebensjahr zweijährlich ein Hautkrebsscreening angeboten [23].

Klassifizierung des malignen Melanoms

Entsprechend der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) werden vier Subtypen des kutanen malignen Melanoms unterschieden: das superfiziell spreitende Melanom, das noduläre Melanom, das Lentigo-maligna-Melanom und das akral-lentiginöse Melanom. Darüber hinaus finden sich Mischformen und nicht klassifizierbare andere Formen des Melanoms [24]. Diese Subtypen und Mischformen finden sich ebenso bei Erwachsenen wie auch bei Kindern und Jugendlichen [9, 10, 25]. Bei Jugendlichen ist die Verteilung der Häufigkeit der hauptsächlich vorkommenden Subtypen des superfiziell spreitenden Melanoms und des nodulären Melanoms sowie der seltener vorkommenden Subtypen des Lentigo-maligna-Melanoms und des akral-lentiginösen Melanoms insgesamt vergleichbar zu Erwachsenen [10, 11, 25]. Bei Jugendlichen treten maligne Melanome genauso wie bei Erwachsenen hauptsächlich am Rumpf auf [10, 11, 25]. Insgesamt sind die Mechanismen der Ätiologie der Tumore bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar.

Tumordicke, Tumorulzeration, Mitoserate und Ausmaß der Metastasierung sind sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen prognostische Faktoren für den Verlauf der Erkrankung [26–28], die in die Stadieneinteilung von malignen Melanomen (TNM-Klassifikation) und darauf basierend auch in die international akzeptierte Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eingang gefunden haben. In Tabelle 3-1 ist die aktuelle AJCC-Klassifikation in der 8. Version von 2018 nach Gershenwald et al. 2017 dargestellt [26].

Tabelle 3-1: Pathologische AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms gemäß 8. Version

Stadium	Primärtumor (pathologische Evaluation; pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumor (T_{is})	Keine bzw. keine Bestimmung notwendig	Keine
IA	< 0,8 mm, ohne Ulzeration (T1a)	Keine	Keine
	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder 0.8 mm – 1.0 mm ohne Ulzeration (T1b)	Keine	Keine
IB	> 1,0 – 2,0 mm, ohne Ulzeration (T2a)	Keine	Keine

Stadium	**Primärtumor (pathologische Evaluation; pT)**	**Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)**	**Fernmetastasen (M)**
IIA	> 1,0 – 2,0 mm mit Ulzeration (T2b)	Keine	Keine
	> 2,0 – 4,0 mm, ohne Ulzeration (T3a)	Keine	Keine
IIB	> 2,0 – 4,0 mm mit Ulzeration (T3b)	Keine	Keine
	> 4,0 mm, ohne Ulzeration (T4a)	Keine	Keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration (T4b)	Keine	Keine
IIIA	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder ≤ 2,0 mm ohne Ulzeration (T1a/b-T2a)	Bis zu 3 klinisch okkulte nodale Metastasen (N1a oder N2a)	Keine
IIIB	Kein Anhalt für einen Primärtumor (T0)	Eine klinisch nachgewiesene nodale Metastase oder Satelliten-, In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne regionäre Lymphknotenmetastasen (N1b, N1c)	Keine
	< 0,8 mm mit oder ohne Ulzeration bis > 1,0 – 2,0 mm, keine Ulzeration (T1a/b–T2a)	Bis zu 3 nodale Metastasen, davon mind. eine klinisch nachgewiesen oder Satelliten-, In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne regionäre Lymphknotenmetastasen (N1b/c oder N2b)	Keine
	> 1,0 – 2,0 mm mit Ulzeration bzw. > 2,0-4,0 mm, keine Ulzeration (T2b/T3a)	Bis zu 3 klinisch okkulte Metastasen oder Satelliten-, In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne regionäre Lymphknotenmetastasen oder bis zu 3 nodale Metastasen, davon mind. eine klinisch nachgewiesen (N1a–N2b)	Keine

Stadium	**Primärtumor (pathologische Evaluation; pT)**	**Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)**	**Fernmetastasen (M)**
IIIC	Kein Anhalt für einen Primärtumor (T0)	≥ 2 nodale Metastasen, davon mind. 1 klinisch nachgewiesen oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat oder ≥ 1 klinisch okkulte oder klinisch nachgewiesene nodale Metastase mit Satelliten-, In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat (N2b, N2c, N3b oder N3c)	Keine
	≤ 2,0 mm mit Ulzeration oder ≤ 4,0 mm ohne Ulzeration (T1a–T3a)	Jegliche Anzahl klinisch okkulter oder klinisch nachgewiesener nodaler Metastasen mit Satelliten-, In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen oder ≥ 4 klinisch okkulte nodale Metastasen oder ≥ 4 nodale Metastasen, davon mind. 1 klinisch nachgewiesen und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat (N2c oder N3a/b/c)	Keine
	> 2,0 – 4,0 mm mit Ulzeration oder > 4,0 mm ohne Ulzeration (T3b/T4a)	Jegliche Anzahl klinisch okkulter oder klinisch nachgewiesener nodaler Metastasen mit/ohne Satelliten- oder In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen und/oder optional „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat (Jegliches N ≥N1)	Keine
	> 4,0 mm mit Ulzeration (T4b)	Bis zu 3 klinisch okkulte Metastasen oder Satelliten-, In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne regionäre Lymphknotenmetastasen oder bis zu 3 nodale Metastasen, davon mind. eine klinisch nachgewiesen oder eine klinisch nachgewiesene oder okkulte nodale Metastase mit Satelliten-, In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen (N1a–N2c)	Keine

Stadium	**Primärtumor (pathologische Evaluation; pT)**	**Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)**	**Fernmetastasen (M)**
IIID	> 4,0 mm mit Ulzeration T4b	≥ 2 klinisch okkulte oder klinisch nachgewiesene nodale Metastasen mit Satelliten-, In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen oder ≥ 4 klinisch okkulte nodale Metastasen oder ≥ 4 nodale Metastasen, davon mind. 1 klinisch nachgewiesen und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat (N3a/b/c)	Keine
IV	Jede Tumordicke, mit oder ohne Ulzeration oder In-situ-Tumor (jegliches T, Tis)	Jeglicher Grad der lymphatischen, Satelliten-, in-transit oder Mikrosatelliten-Metastasierung (jegliches N)	Fernmetastasen (M1, siehe auch folgende Tabelle 3-2)
pT = pathologische T-Kategorie Quelle: Übersetzt aus dem Englischen nach Gershenwald et al. 2017 [26]			

Stadium III bildet eine heterogene Patientengruppe ab und wird in Abhängigkeit von der Tumordicke, dem Vorliegen von Ulzerationen und dem Ausmaß der lokoregionären Metastasierung im Bereich der Lymphknoten und der Haut in die Stadien IIIA, IIIB, IIIC und IIID unterteilt (Tabelle 3-1).

Bis einschließlich Stadium III sind alle Stadien des Melanoms dadurch gekennzeichnet, dass keine Fernmetastasen festgestellt wurden (M0). Allein Stadium IV ist durch die Fernmetastasierung des Tumors charakterisiert (M1). Nach den Vorgaben des AJCC wird bei Fernmetastasen wegen der schlechten Prognose auf eine weitere Unterteilung des Stadiums IV verzichtet, allerdings findet entsprechend der M-Klassifikation gemäß der Lokalisation der Metastasen und den Serumwerten der Lactatdehydrogenase (LDH) eine weitere Differenzierung statt, die in Tabelle 3-2 dargestellt ist.

Tabelle 3-2: M-Klassifikation des Melanoms mit AJCC-Stadium IV gemäß 8. Version

Stadium	Lokalisation der Metastasen	Serumwerte der LDH
M0	Keine Evidenz von Fernmetastasen	-
M1a	Fernmetastasen in Haut, Weichgewebe inklusive Muskeln, und/oder nicht-regionärer Lymphknotenbefall	Nicht dokumentiert oder unspezifiziert
M1a(0)	Fernmetastasen in Haut, Weichgewebe inklusive Muskeln, und/oder nicht-regionärer Lymphknotenbefall	Normal
M1a(1)	Fernmetastasen in Haut, Weichgewebe inklusive Muskeln, und/oder nicht-regionärer Lymphknotenbefall	Erhöht
M1b	Lungen-Fernmetastasen mit oder ohne Fernmetastasen der M1a-Lokalisation	Nicht dokumentiert oder unspezifiziert
M1b(0)	Lungen-Fernmetastasen mit oder ohne Fernmetastasen der M1a-Lokalisation	Normal
M1b(1)	Lungen-Fernmetastasen mit oder ohne Fernmetastasen der M1a-Lokalisation	Erhöht
M1c	Fernmetastasen viszeraler Lokalisation (ausgenommen ZNS) mit oder ohne Fernmetastasen in M1a- oder M1b-Lokalisationen	Nicht dokumentiert oder unspezifiziert
M1c(0)	Fernmetastasen viszeraler Lokalisation (ausgenommen ZNS) mit oder ohne Fernmetastasen in M1a- oder M1b-Lokalisationen	Normal
M1c(1)	Fernmetastasen viszeraler Lokalisation (ausgenommen ZNS) mit oder ohne Fernmetastasen in M1a- oder M1b-Lokalisationen	Erhöht
M1d	ZNS-Fernmetastasen mit oder ohne Fernmetastasen in M1a-, M1b-oder M1c-Lokalisationen	Nicht dokumentiert oder unspezifiziert
M1d(0)	ZNS-Fernmetastasen mit oder ohne Fernmetastasen in M1a-, M1b-oder M1c-Lokalisationen	Normal
M1d(1)	ZNS-Fernmetastasen mit oder ohne Fernmetastasen in M1a-, M1b-oder M1c-Lokalisationen	Erhöht

LDH = Lactatdehydrogenase; ZNS = Zentrales Nervensystem
Quelle: Übersetzt aus dem Englischen nach Gershenwald et al. 2017 [26]

Neben dem Stadium und der M-Klassifikation sind Geschlecht und Alter weitere Prognosefaktoren. So weisen Frauen eine bessere Prognose auf als Männer, wobei dieser Unterschied im Alter über 60 Jahren abnimmt. Daneben haben jüngere Patienten eine bessere Prognose als ältere Patienten [29]. Ferner hat sich auch der LDH-Spiegel im Serum – dessen Erhöhung im Stadium IV in die Einstufung des M-Schweregrads einfließt [26] – als Prognosefaktor erwiesen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert [1].

Im vorliegenden Dossier erfolgt ausschließlich die Nutzenbewertung für Jugendliche ab 12 Jahren, bei denen nach chirurgischer Intervention eine adjuvante Therapie durchgeführt wird. Somit lautet die Zielpopulation:

Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung, bei denen nach vollständiger Resektion eine adjuvante Therapie indiziert ist.

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

Das Anwendungsgebiet des „Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung, bei dem nach vollständiger Resektion eine adjuvante Therapie indiziert ist," lässt sich durch die AJCC-Stadienklassifikation nicht eindeutig beschreiben, da es sowohl eine therapeutische Komponente (nach vollständiger Resektion) als auch eine Komponente der Klassifizierung nach dem TNM-Schema (Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung) erfasst. Die AJCC-Klassifikation berücksichtigt jedoch ausschließlich das TNM-Schema. Darin entspricht eine Lymphknotenbeteiligung dem Stadium III und eine Metastasierung dem Stadium IV.

Beim „Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung, bei dem nach vollständiger Resektion eine adjuvante Therapie indiziert ist," handelt es sich also um eine klinisch-therapeutische Definition, die den Therapieempfehlungen der Leitlinien entspricht: Für Patienten mit malignen Melanomen ist im Sinne eines kurativen Ansatzes in allen Stadien das primäre therapeutische Ziel eine R0-Resektion, d. h. eine Entfernung des Tumors im Gesunden. Die chirurgische Exzision ist die einzige kurative Behandlung des Melanoms [2].

Für die Beurteilung der Indikation zur adjuvanten Therapie muss neben den o. g. Kriterien zu Stadium der Erkrankung, klinischen Befunden und therapeutischen Entscheidungen auch das individuelle Rezidivrisiko berücksichtigt werden: Je höher dieses ist, umso dringlicher wird im individuellen Fall eine adjuvante Therapie zu empfehlen sein. Hier kann die Stadieneinteilung nur einen gewissen Anhaltspunkt geben. Für einige Faktoren, die in der Stadieneinteilung nicht unabhängig berücksichtigt werden, ist eine Prognoserelevanz bekannt oder wird zumindest diskutiert. So haben Frauen bis zum Alter von 60 Jahren gegenüber Männern einen Überlebensvorteil, mit zunehmendem Alter verschlechtert sich jedoch die Prognose. Möglicherweise hat auch die ethnische Herkunft Einfluss auf die Prognose sowie die anatomische Lokalisation des Primärtumors. Zahlreiche weitere Faktoren werden diskutiert, darunter bspw. auch genetische Tumormarker [30].

Schließlich spielen auch die Wirksamkeit und Verträglichkeit der verfügbaren Therapien bei der Entscheidung für eine adjuvante Therapie eine wichtige Rolle. Mit der Zulassung von Nivolumab, Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib stehen neuartige adjuvante Therapieoptionen des fortgeschrittenen Melanoms mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil zur Verfügung [1, 31–33]. Diese substanziellen Veränderungen der Therapieoptionen haben Eingang in aktuelle Leitlinienempfehlungen gefunden, so dass sich die adjuvante Therapie des fortgeschrittenen Melanoms als festes Therapieregime etabliert hat [2, 34–36].

Es ist also davon auszugehen, dass die individuelle Indikation zur adjuvanten Therapie nicht allein entsprechend dem Krankheitsstadium gestellt wird, sondern weitere Faktoren in die Behandlungsentscheidung einfließen (z. B. Alter, Begleiterkrankungen, Patientenwunsch, verfügbare Therapiemöglichkeiten).

Für Kinder und Jugendliche gibt es in der nationalen Leitlinie keine expliziten Therapieempfehlungen [2]. Die Empfehlungen zur Resektion sind aber grundsätzlich dieselben wie für Erwachsene; eine R0-Resektion ist auch bei Kindern und Jugendlichen die Therapie der Wahl [25, 37]. In Abwesenheit spezieller Behandlungsleitlinien werden Kinder und Jugendliche mit malignem Melanom grundsätzlich nach demselben Prinzip wie Erwachsene behandelt [37]. Da die Klassifikation des Tumorstadiums nach AJCC-Stadieneinteilung nicht nach Jugendlichen und Erwachsenen unterscheidet, gelten die für Erwachsene beschriebenen Annahmen zur Definition des „Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung, bei dem nach vollständiger Resektion eine adjuvante Therapie indiziert ist“ analog für Jugendliche.

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.

Das maligne Melanom ist wegen seiner hohen genetischen Heterogenität [17] prognostisch ungünstig und als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten [18]. Etwa 30 % aller Melanome werden erst in den Tumorstadien UICC II-IV entdeckt [7]. Das Stadium der lokoregionalen Metastasierung umfasst eine prognostisch sehr heterogene Patientengruppe. Bezogen auf die einzelnen AJCC-Substadien IIIA, IIIB, IIIC und IIID liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei 84 – 93 %, 68 – 83 %, 47 – 69 % und 32 – 40 % [26, 38]. Für das fernmetastasierte Melanom (Stadium IV) lag das relative 5-Jahres-Überleben laut aktuellen Daten für die Jahre 2016 bis 2018 nur noch bei 32 % (Frauen) bzw. 19 % (Männer) [7]. Im Stadium III liegt das relative 5-Jahresüberleben für Frauen bei 72 % bzw. für Männer bei 60 % [7]. Die Auswertung des Zentralregisters Malignes Melanom zeigte für Kinder und Jugendliche für die Stadien III/IV ein 5-Jahres-Überleben von 53,0 % [9].

Derzeitige Therapieoptionen und therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt für Patienten im Tumorstadium III nach einer R0-Resektion [2]:

- Eine adjuvante Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor (Nivolumab oder Pembrolizumab) unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus.

- Eine adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor (Dabrafenib/Trametinib) als weitere Therapieoption bei Vorliegen einer BRAF-V600E- oder BRAF-V600K-Mutation.

Für Patienten im Tumorstadium IV ohne Krankheitszeichen (No evidence of Disease, NED) wird in der S3-Leitlinie folgende Empfehlung gegeben [2]:

- Adjuvante Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor (Nivolumab).

Internationale Leitlinienempfehlungen stimmen im Wesentlichen mit den Empfehlungen in der S3-Leitlinie überein und sind wie diese unabhängig von der PD-L1-Expression [2, 34–36].

In den letzten Jahren konnten neue innovative Therapien den Behandlungserfolg beim malignen Melanom deutlich verbessern. In der S3-Leitlinie wird diesbezüglich der große Effekt von Immun-Checkpoint-Inhibitoren auf das rezidivfreie Überleben betont, der den Autoren der Leitlinie zufolge auch einen Effekt auf das Gesamtüberleben annehmen lässt [2].

BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombinationen sind zwar bei einem großen Teil der Patienten mit BRAF-mutierter Erkrankung wirksam, aber die meisten Patienten werden mit der Zeit resistent [39]. Zudem entwickeln unter einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie mehr als 90 % der Patienten kutane Nebenwirkungen [34, 40].

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

Stellenwert von Nivolumab als Monotherapie

Wie zuvor ausgeführt, wird die Behandlung mit Nivolumab von den aktuellen Leitlinien unabhängig des BRAF-Mutationsstatus und unabhängig von der PD-L1-Expression empfohlen. Nivolumab gehört daher zum Therapiestandard bei erwachsenen Patienten [2].

Therapeutischer Bedarf bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms von Jugendlichen ab 12 Jahren ist kaum Evidenz vorhanden. Auch aus den vorliegenden Leitlinien zur adjuvanten Behandlung des Melanoms gehen keine diesbezüglichen Empfehlungen hervor und es gibt bisher keinen eigenen Therapiestandard für Jugendliche. Die Therapie dieser wenigen Patienten orientiert sich an der Behandlung der Erwachsenen [41]. Folglich gilt bzgl. des therapeutischen Bedarfs für Jugendliche zunächst das Gleiche wie für Erwachsene. Allerdings kommt für Jugendliche noch der Aspekt des Zulassungsstatus hinzu.

Von den bisherigen Therapieoptionen war lange keine zugelassen. Seit Juni 2022 ist Pembrolizumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des Melanoms nach

vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren in Deutschland zugelassen, aber nicht für das Tumorstadium IV [31]. Die BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombination aus Dabrafenib und Trametinib kann in der jugendlichen Patientenpopulation aktuell nur im „off-label use“ eingesetzt werden.

Durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Nivolumab auf Jugendliche ab 12 Jahren ist erstmals auch ein Immun-Checkpoint-Inhibitor für Jugendliche zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im fernmetastasierten Stadium (Stadium IV) nach vollständiger Resektion zugelassen. Damit steht für das Stadium IV erstmalig ein zugelassener Immun-Checkpoint-Inhibitor mit einem positiven Nutzen-Risiko-Profil und Angaben zur richtigen Dosierung und Anwendung in dieser Indikation für die jugendliche Patientenpopulation zur Verfügung. Das Behandlungsspektrum im Stadium III erweitert sich dahingehend, dass mit der gegenständlichen Erweiterung des Anwendungsgebiets nun beide für erwachsene Patienten empfohlenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren gleichermaßen innerhalb der Zulassung zur Verfügung stehen.

Zusammengefasst kann der therapeutische Bedarf durch Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung besser als bisher gedeckt werden. Zum einen stehen nun für die adjuvante Behandlung jugendlicher Patienten ab 12 Jahren nach vollständiger Resektion eines Tumors im Stadium III beide für erwachsene Patienten empfohlenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren gleichermaßen innerhalb der Zulassung zur Verfügung. Zum anderen ist für Jugendliche ab 12 Jahren mit bereits fernmetastasiertem Melanom (Stadium IV) erstmals im adjuvanten Setting ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zugelassen.

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.

Hauptquelle zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz von malignen Melanomen in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) mit den aktuellen epidemiologischen Daten [42]. Für nicht in der Datenbank enthaltene Daten wird die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2021 als Ergänzung herangezogen [7].

Inzidenz der malignen Melanome bei Jugendlichen in Deutschland

Im Jahr 2019 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer mit 11.763 über der Zahl an Neuerkrankungen von 10.648 für Frauen. In Summe erkrankten im Jahr 2019 somit 22.411 Personen [42]. Für das Jahr 2022 prognostiziert das RKI [7] die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern mit 13.900 und bei Frauen mit 11.300; das sind insgesamt 25.200 neu erkrankte Patienten. Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an (siehe Abbildung 3-1).

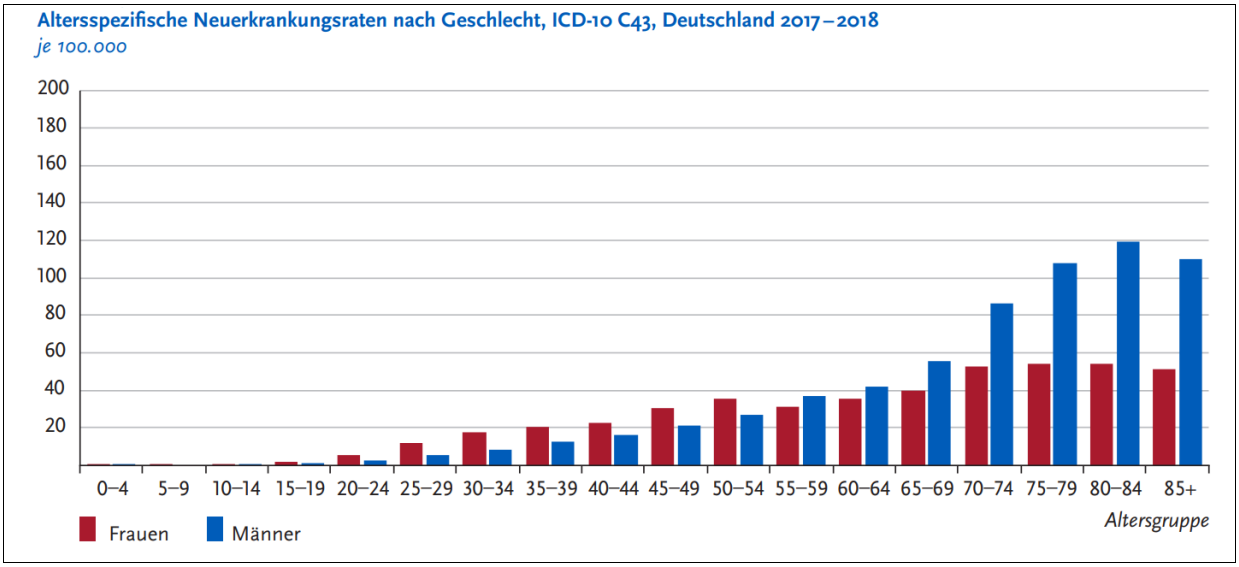

Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für maligne Melanome (ICD-10 C43) in Deutschland, 2017–2018
Quelle: [7]

Der RKI-Datenbank sind Angaben zu den Altersklassen 0 – 4 Jahre, 5 – 9 Jahre, 10 – 14 Jahre und 15 – 19 Jahre zu entnehmen. Für die anteilige Berechnung der Inzidenzraten bzw. der Inzidenzen in der Zielpopulation der 12- bis 17-Jährigen wurde die Annahme getroffen, dass die Inzidenzraten bzw. die Inzidenzen innerhalb der Altersklassen über die Jahre gleichverteilt sind. So wurde für die anteilige Berechnung – basierend auf der RKI-Datenbank – jeweils 3/5 der Fälle der Altersklassen 10 – 14 Jahre und 15 – 19 Jahre addiert. So ergibt sich eine Zahl der Neuerkrankungen in Höhe von 40 im Jahr 2015 und von 28 im Jahr 2019 (siehe Tabelle 3-3). Im Alterssegment 15 bis 19 Jahre ist die Inzidenzrate unter weiblichen Jugendlichen etwas höher als unter männlichen Jugendlichen (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz der malignen Melanome bei Jugendlichen für die Jahre 2015 bis 2019

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019
Weiblich					
Inzidenz, rohe Rate jeweils pro 100.000 Einwohner					
10 – 14 Jahre	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
15 – 19 Jahre	1,8	2,1	1,3	1,6	1,4
12 – 17 Jahre[a]	**0,57**	**0,66**	**0,42**	**0,51**	**0,42**
Inzidenz, Fallzahlen					
10 – 14 Jahre	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
15 – 19 Jahre	36	41	25	30	27
12 – 17 Jahre[a]	**22**	**25**	**16**	**19**	**17**
Männlich					
Inzidenz, rohe Rate jeweils pro 100.000 Einwohner					
10 – 14 Jahre	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
15 – 19 Jahre	1,4	1,1	1,2	1,3	0,9
12 – 17 Jahre[a]	**0,45**	**0,36**	**0,39**	**0,42**	**0,30**
Inzidenz, Fallzahlen					
10 – 14 Jahre	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
15 – 19 Jahre	29	25	25	28	18
12 – 17 Jahre[a]	**18**	**16**	**16**	**17**	**11**
Gesamt					
Inzidenz, rohe Rate jeweils pro 100.000 Einwohner					
10 – 14 Jahre	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
15 – 19 Jahre	1,6	1,6	1,2	1,4	1,1
12 – 17 Jahre[a]	**0,51**	**0,51**	**0,39**	**0,45**	**0,33**
Inzidenz, Fallzahlen					
10 – 14 Jahre	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
15 – 19 Jahre	65	66	50	58	45
12 – 17 Jahre[a]	**40**	**41**	**31**	**36**	**28**

RKI = Robert Koch-Institut

a: Eigene Berechnung: 3/5 der Altersgruppe 10 – 14 Jahre plus 3/5 der Altersgruppe 15 – 19 Jahre.

Eventuelle Abweichungen in der Summe sind durch Rundung bedingt.

< 5: Es sind weniger als 5 Fälle registriert. Aus Datenschutzgründen wird die genaue Anzahl durch das RKI nicht publiziert. Für die weitere Berechnung der Fallzahlen wird in diesen Fällen eine Fallzahl von 2 im Segment 10 – 14 Jahre insgesamt bzw. jeweils 1 männlicher und 1 weiblicher Fall angenommen.

Quelle: [42]

Prävalenz der malignen Melanome bei Jugendlichen in Deutschland

In Deutschland betrug die 5-Jahres-Prävalenz für maligne Melanome im Jahr 2019 bei Männern 50.344 und bei Frauen 49.606. Insgesamt ergibt sich eine 5-Jahres-Prävalenz von 99.950 Fällen [42].

Zur Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen sind aus der RKI-Datenbank keine Angaben verfügbar, lediglich Angaben für eine Altersgruppe von 0 – 44 Jahren sind abrufbar. Daher wurde die 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren basierend auf den Angaben der RKI-Datenbank als Summe der zuvor dargestellten Inzidenzen aus den Jahren 2015 bis 2019 (siehe Tabelle 3-3) abzüglich der Todesfälle aus demselben Zeitraum geschätzt. Die Summe der Inzidenzen im Alterssegment 12 – 17 Jahre aus den Jahren 2015 bis 2019 beläuft sich auf 176 Fälle (siehe Tabelle 3-3). Das RKI gibt für den Zeitraum 2015 bis 2019 fünf Todesfälle von Patienten im Alterssegment 10 – 19 Jahre an [42]. Für das Alterssegment 12 – 17 Jahre ergeben sich daraus rechnerisch drei Todesfälle. Dadurch ergibt sich eine 5-Jahresprävalenz von 173 Fällen im Alterssegment 12 – 17 Jahre. Insgesamt kann dieses Vorgehen nur als eine Näherung an die tatsächliche Prävalenz angesehen werden. Aus diesem Grund wurde auf eine tabellarische Darstellung und die Untergliederung nach Geschlecht verzichtet.

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.

Die Prognose der Inzidenz für die Jahre 2023 bis 2028 erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurden die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten für diesen Zeitraum geschätzt. Danach wurden diese Raten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von männlichen und weiblichen Jugendlichen multipliziert.

Die rohen Inzidenzraten für die Jahre 2015 bis 2019 wurden mittels linearer Regressionsgleichungen bis zum Jahr 2028 extrapoliert. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des ZfKD ab dem Jahr 2015 verwendet (Tabelle 3-3). Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe Inzidenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe Inzidenzrate für weibliche Jugendliche: $y = -0{,}045x + 91{,}281$; ($R^2 = 0{,}4808$)

Rohe Inzidenzrate für männliche Jugendliche: $y = -0{,}024x + 48{,}792$; ($R^2 = 0{,}4324$)

Die oben genannten Regressionen weisen ein mäßig gutes Bestimmtheitsmaß (R^2) auf. So werden zwischen rund 43 % und 48 % der Varianz durch die Regressionsgleichung erklärt.

Um einen Anhaltspunkt für die Entwicklung der Inzidenz zu erhalten, wurde diese Unsicherheit in Kauf genommen.

Auf Basis dieser Gleichungen wurden die in Tabelle 3-4 aufgeführten rohen Inzidenzraten berechnet. Hierbei stellt die lineare Extrapolation eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass die angenommene Änderung der Werte zu hoch oder zu niedrig ist. Insgesamt ist die Prognose mit Unsicherheit behaftet.

Zur Schätzung der Inzidenz bis zum Jahr 2028 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenzraten mit der Summe der jeweils vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von männlichen und weiblichen Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren multipliziert. Hierzu wurde die Bevölkerungsvorausberechnung bei moderatem Wanderungssaldo der ersten mittelfristigen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts nach dem Corona-Jahr 2020 herangezogen [43]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Hochrechnung der Inzidenz der malignen Melanome bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Jahre 2020 bis 2028

Jahr	**2020**	**2021**	**2022**	**2023**	**2024**	**2025**	**2026**	**2027**	**2028**
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner									
weiblich	0,38	0,34	0,29	0,25	0,20	0,16	0,11	0,07	0,02
männlich	0,31	0,29	0,26	0,24	0,22	0,19	0,17	0,14	0,12
Inzidenz, Fallzahlen									
weiblich	8	7	6	5	4	3	2	1	0
männlich	7	7	6	6	5	5	4	3	3
Gesamt	15	14	12	11	9	8	6	4	3
Zusätzlich zur Prognose der Inzidenz für die Jahre 2023 bis 2028 wird eine Hochrechnung der Inzidenz für die Jahre 2020 bis 2022 angegeben, da diese Werte in die Berechnung der 5-Jahres-Prävalenz im Referenzjahr 2023 eingehen.									

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf [42, 43]

Die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz wurde analog der für das Jahr 2019 beschriebenen Vorgehensweise zur Bestimmung der Prävalenz der malignen Melanome bei Jugendlichen in Deutschland ermittelt, nämlich als Summe der jährlichen Inzidenz aus fünf Jahren (Wert für 2019 aus der RKI-Datenbank, Werte ab 2020 extrapoliert gemäß Regressionsgleichung [Tabelle 3-4]) abzüglich der Todesfälle aus diesem Zeitraum (unter der Annahme einer gleichbleibenden Anzahl von drei Todesfällen im relevanten Alterssegment in fünf Jahren). So ergeben sich folgende 5-Jahres-Prävalenzen:

Im Jahr 2023:

- Summe der Inzidenzen aus den Jahren 2019 bis 2023: 80;
- Todesfälle in 5 Jahren: 3;
- 5-Jahres-Prävalenz im Referenzjahr 2023: 77

Im Jahr 2028:

- Summe der Inzidenzen aus den Jahren 2024 bis 2028: 30;
- Todesfälle in 5 Jahren: 3;
- 5-Jahres-Prävalenz im Referenzjahr 2028: 27

Die Prävalenz zeigt demnach entsprechend auch einen sinkenden Trend. Wie bereits oben beschrieben kann dieses Vorgehen nur als eine Näherung angesehen werden, welches mit Unsicherheit behaftet ist. Aus diesem Grund wurde auf eine tabellarische Darstellung und die Untergliederung nach Geschlecht verzichtet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Nivolumab	1 – 4	1 – 4

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation – Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung – erfolgt in mehreren Schritten, die nachfolgend beschrieben werden:

1. Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung

Gemäß Spruchpraxis des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V von Pembrolizumab wird die Anzahl von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion (adjuvante Behandlung) in Deutschland mit ca. 1 bis 4 Patienten angegeben [8]. Daher wird für die Anzahl Patienten in diesem Teil (Tumorstadium III) der vorliegend betrachteten Zielpopulation ebenfalls eine Patientenzahl in Höhe von 1 bis 4 Patienten angenommen.

2. Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in diesem Teil (Tumorstadium IV) der vorliegend betrachteten Zielpopulation erfolgt schrittweise (siehe Abbildung 3-2) [44].

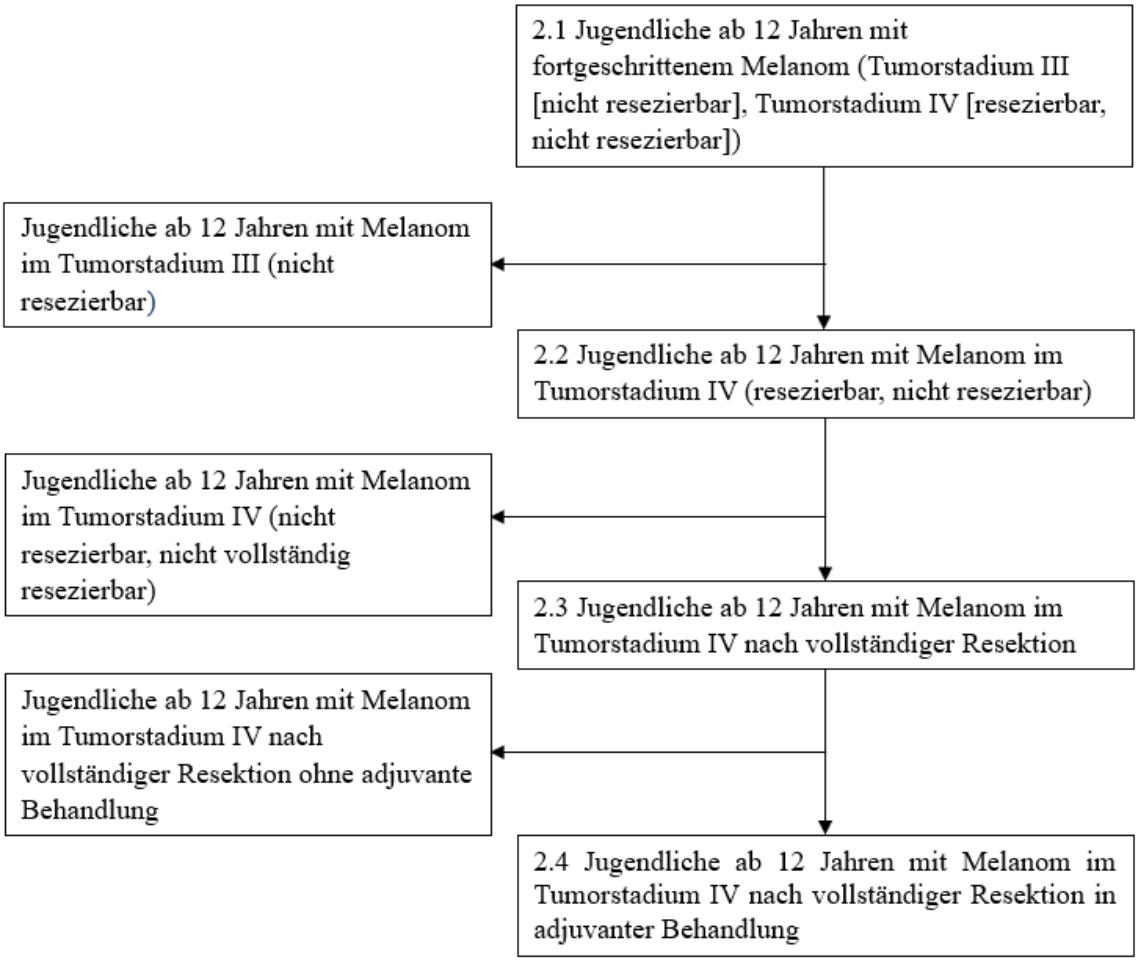

Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

Quelle: Eigene Darstellung

2.1 Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom (Tumorstadium III [nicht resezierbar], Tumorstadium IV [resezierbar, nicht resezierbar])

Für die Schätzung dieses Teils der Zielpopulation und der Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) – Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung – wird als Ausgangsbasis die Spruchpraxis des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Pembrolizumab herangezogen, gemäß der die Anzahl von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom mit ca. 1 bis 4 Patienten angegeben wird [45]. Die Population des genannten AWG von Pembrolizumab besteht aus Patienten mit Melanom im Tumorstadium III (nicht resezierbar) sowie Patienten mit metastasierendem Melanom im Tumorstadium IV (resezierbar, nicht resezierbar). Daher wird für die Schätzung der Anzahl der Patienten im Teilsegment Tumorstadium IV (resezierbar) der vorliegend betrachteten Zielpopulation von Nivolumab als Ausgangsbasis für die weiteren

Berechnungen die Patientenzahl in Höhe von 1 bis 4 Patienten aus dem Beschluss zu Pembrolizumab herangezogen. Hiervon sind zur weiteren Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation verschiedene Patientenkollektive abzuziehen. Die diesbezüglichen Schritte sind nachfolgend beschrieben:

2.2 Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IV (resezierbar, nicht resezierbar)

Der Anteil der Patienten mit Melanom im Tumorstadium V (resezierbar, nicht resezierbar) an allen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Tumorstadium III [nicht resezierbar], Tumorstadium IV [resezierbar, nicht resezierbar]) wurde mittels der Daten einer retrospektiven Registerstudie [46] bestimmt und umfasst mit 80,7 % (siehe Tabelle 3-6) den Großteil dieses betrachteten Patientenkollektivs (dies entspricht in der vorliegenden Herleitung einer Anzahl von > 3 Patienten). Dementsprechend liegt der Anteil der Patienten im Tumorstadium III (nicht resezierbar) bei 19,3 % (dies entspricht in der vorliegenden Herleitung einer Anzahl von < 1 Patienten) bezogen auf die Population mit fortgeschrittenem Melanom (Tumorstadium III [nicht resezierbar], Tumorstadium IV [resezierbar, nicht resezierbar]). Generell sind innerhalb des Tumorstadiums III nur 4,6 % der Melanome nicht resezierbar [46]. Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten mit einem nicht resezierbaren Melanom im Tumorstadium III werden diese für die weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-6: Anteil der Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV (resezierbar, nicht-resezierbar)

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil Tumorstadium IV; resezierbar, nicht resezierbar
Rockberg et al. 2016	Retrospektive Studie	57(1)	fortgeschrittenes Melanom (nicht resezierbar oder metastasiert)	80,7 %(2),(3)

n = Anzahl der Patienten

(1) Berechnung der Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (nicht resezierbar oder metastasiert): Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV mit Operation zu Studienbeginn [n=24] zuzüglich Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV ohne Operation zu Studienbeginn [n=22]) zuzüglich Patienten mit Tumorstadium III ohne Operation zu Studienbeginn [n=11].
(2) Berechnung des Anteils der Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV (resezierbar, nicht resezierbar): Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV ohne Operation zu Studienbeginn [n=24] zuzüglich Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV mit Operation zu Studienbeginn [n=22]) dividiert durch gemäß (1) berechnete Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (nicht resezierbar oder metastasiert) [n=57].
(3) Der Anteil der Patienten im Tumorstadium III (nicht resezierbar) liegt bei 19,3 % (dies entspricht in der vorliegenden Herleitung einer Anzahl von < 1 Patienten) bezogen auf die Population mit fortgeschrittenem Melanom (Tumorstadium III [nicht resezierbar], Tumorstadium IV [resezierbar, nicht resezierbar]). Generell sind innerhalb des Tumorstadiums III nur 4,6 % der Melanome nicht resezierbar [46]. Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten mit einem nicht resezierbaren Melanom im Tumorstadium III werden diese für die weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt.

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf [46]

2.3 Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IV nach vollständiger Resektion

Für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit vollständig resezierbarem Melanom im Tumorstadium IV an allen Patienten im Tumorstadium IV (resezierbar, nicht resezierbar) wurde die Studie von Wevers/Hoekstra [47] herangezogen. Der dort genannte Anteil der Patienten mit Melanom im Stadium IV (vollständig resezierbar) an allen Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV (resezierbar, nicht resezierbar) beträgt 8,6 % (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anteil der Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV (vollständig resezierbar)

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil Tumorstadium IV; vollständig resezierbar
Wevers/Hoekstra 2013	Nicht-randomisierte Studie	70(1)	Melanom im Tumorstadium IV (resezierbar, nicht resezierbar)	8,6 %(2)

n = Anzahl der Patienten

(1) Melanompatienten im Tumorstadium IV (resezierbar, nicht resezierbar)
(2) Berechnung des Anteils der Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV (vollständig resezierbar): Patienten nach vollständiger Resektion (n=6) dividiert durch Patienten im Tumorstadium IV (resezierbar, nicht resezierbar) (n=70)

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf [47]

2.4 Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IV nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung

Rechnerisch liegt die Anzahl an Jugendlichen ab 12 Jahren mit vollständig resezierbarem Melanom im Stadium IV (ausgehend von maximal 4 Jugendlichen ab 12 Jahren mit Stadium IV) bei weniger als 1. Zusätzlich ist davon auszugehen, dass nicht für alle Patienten mit vollständig resezierbarem Melanom im Tumorstadium IV auch eine Indikation für eine adjuvante Therapie vorliegt. Entsprechend werden keine Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IV nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung für die Ableitung der Zielpopulation berücksichtigt (siehe Tabelle 3-8). Entsprechend ergibt sich eine rechnerische Anzahl Patienten für diesen Teil der Zielpopulation (Tumorstadium IV [resezierbar]; adjuvante Behandlung) von weniger als 1. Insgesamt ist die Herleitung mit Unsicherheit behaftet, da bspw. die herangezogenen Quellen unterschiedliche Populationen berücksichtigen bzw. auf erwachsenen Patienten beruhen.

3. GKV-Patienten in der Zielpopulation – Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung

Insgesamt ergibt sich eine Größe der Zielpopulation und der GKV-Zielpopulation für Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung [Tumorstadium III; 1 bis 4 Patienten] oder Metastasierung [Tumorstadium IV; < 1 Patienten] nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung in Höhe von 1 – 4 Patienten (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Nr.	Population	Anzahl Patienten	Anteil	Anteil von Nr.
Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung				
1.	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	1 – 4[(1)]		
Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung				
2.1	Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom (Tumorstadium III [nicht resezierbar], Tumorstadium IV [resezierbar, nicht resezierbar])	1 – 4		n. a.
2.2	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IV (resezierbar, nicht resezierbar)	1 – 4[(2)]	80,7 %	2.1
2.3	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IV nach vollständiger Resektion	<1[(3)]	8,6 %	2.2
2.4	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IV nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	<1[(3)]		
GKV-Patienten in der Zielpopulation – Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknoten-beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung				
3.	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	1 – 4[(1),(3)]		

G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung;
SGB V = Sozialgesetzbuch

(1) Gemäß Spruchpraxis des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V von Pembrolizumab wird die Anzahl von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion (adjuvante Behandlung) in Deutschland mit ca. 1 bis 4 Patienten angegeben [8]. Daher wird für die Anzahl Patienten in diesem Teil (Tumorstadium III) der vorliegend betrachteten Zielpopulation ebenfalls eine Patientenzahl in Höhe von 1 bis 4 Patienten angenommen.

(2) Der Anteil der Patienten mit Melanom im Tumorstadium IV (resezierbar, nicht resezierbar) an allen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Tumorstadium III [nicht resezierbar], Tumorstadium IV

Nr.	Population	Anzahl Patienten	Anteil	Anteil von Nr.
	[resezierbar, nicht resezierbar]) wurde mittels der Daten einer retrospektiven Registerstudie [46] bestimmt und umfasst mit 80,7 % den Großteil dieses betrachteten Patientenkollektivs (dies entspricht in der vorliegenden Herleitung einer Anzahl von > 3 Patienten). Dementsprechend liegt der Anteil der Patienten im Tumorstadium III (nicht resezierbar) bei 19,3 % (dies entspricht in der vorliegenden Herleitung einer Anzahl von < 1 Patienten) bezogen auf die Population mit fortgeschrittenem Melanom (Tumorstadium III [nicht resezierbar], Tumorstadium IV [resezierbar, nicht resezierbar]). Generell sind innerhalb des Tumorstadiums III nur 4,6 % der Melanome nicht resezierbar [46]. Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten mit einem nicht resezierbaren Melanom im Tumorstadium III werden diese für die weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt.			
(3)	Rechnerisch liegt die Anzahl an Jugendlichen ab 12 Jahren mit vollständig resezierbarem Melanom im Stadium IV (ausgehend von maximal 4 Jugendlichen ab 12 Jahren mit Stadium IV) bei weniger als 1. Zusätzlich ist davon auszugehen, dass nicht für alle Patienten mit vollständig resezierbarem Melanom im Tumorstadium IV auch eine Indikation für eine adjuvante Therapie vorliegt. Entsprechend werden keine Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IV nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung für die Ableitung der Zielpopulation berücksichtigt. Entsprechend ergibt sich eine rechnerische Anzahl Patienten für diesen Teil der Zielpopulation (Tumorstadium IV [resezierbar]; adjuvante Behandlung) von weniger als 1.			

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf [8, 45–47]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	1 – 4
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der GKV wurde wie im vorangegangenen Abschnitt 3.2.4 dargestellt ermittelt. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT liegt für das gesamte Anwendungsgebiet vor (Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

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.

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation zu erhalten, wurden zum einen medizinische Lehrbücher genutzt, zum anderen wurden strukturierte Internet-, Leitlinien- und Literaturrecherchen durchgeführt. Die Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung, wie z. B. das RKI (http://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html) wurden hinsichtlich relevanter Informationen durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE über PubMed (www.pubmed.gov). I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zu Melanom recherchiert. Dabei wurde primär die nationale

S3-Leitlinie und zusätzlich die Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO), der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) herangezogen.

Abschnitt 3.2.3

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine Recherche auf den Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Insbesondere wurde zur Erhebung der epidemiologischen Daten wurde auf die Datenbanken des RKI und des Statistischen Bundesamtes (Destatis) zugegriffen.

Abschnitt 3.2.4

Zusätzlich zur Vorgehensweise der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 wurden bisherige frühe Nutzenbewertungen zu Melanomen gesichtet. Zudem wurden im Wesentlichen gezielte Internet- und Literaturrecherchen durchgeführt.

Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden dem Abschnitt 3.2.4 sowie insbesondere den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 dieses Dossiers entnommen.

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

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. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de, aufgerufen am 07.06.2023.

2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, AWMF Registernummer: 032/024OL; 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/, aufgerufen am 19.05.2023.

3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2023. Kapitel II Neubildungen (C00-D48); 2023. Verfügbar unter: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-c43-c44.htm, aufgerufen am 19.05.2023.

4. Sebastian G, Herrmann A. Klinik des primären Melanoms. In: Garbe C, Hrsg. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer 2006:106–26.

5. Anastassiou G, Bornfeld N. Therapie des Aderhautmelanoms. In: Garbe C, Hrsg. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer 2006:224–32.

6. Figl A, Hauschild A, Schadendorf D. Behandlung von Melanomen der Schleimhäute und Meningen. In: Garbe C, Hrsg. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer 2006:216–21.

7. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe; 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 19.05.2023.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre). Vom 19. Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5826/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Melanom_D-846_BAnz.pdf, aufgerufen am 19.05.2023.

9. Brecht IB, Garbe C, Gefeller O, Pfahlberg A, Bauer J, Eigentler TK et al. 443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the German Central Malignant Melanoma Registry between 1983 and 2011. European journal of cancer 2015; 51(7):861–8. doi: 10.1016/j.ejca.2015.02.014.

10. Schmid-Wendtner MH, Berking C, Baumert J, Schmidt M, Sander CA, Plewig G et al. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: an analysis of 36 patients. Journal of the American Academy of Dermatology 2002; 46(6):874–9. doi: 10.1067/mjd.2002.120471.

11. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. Journal of clinical oncology 2005; 23(21):4735–41. doi: 10.1200/JCO.2005.02.899.

12. Europäische Union. Amtsblatt der Europäischen Union, C 338, 27. September 2014; 2014. Verfügbar unter: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2014:338:FULL&from=DE, aufgerufen am 19.05.2023.

13. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED GUIDELINE; ADDENDUM TO ICH E11: CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PEDIATRIC POPULATION; E11 (R1); Final version; Adopted on 18 August 2017; 2000. Verfügbar unter: https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf, aufgerufen am 13.06.2023.

14. Mohme H, Tentrup A, Heindl B, Böttjer J, Stadler R. Lange Überlebenszeit von Patienten bei malignem Melanom im Stadium IV. Aktuelle Dermatologie 2009; 35(04):129–32. doi: 10.1055/s-0028-1119648.

15. Rodríguez-Cerdeira C, Carnero Gregorio M, López-Barcenas A, Sánchez-Blanco E, Sánchez-Blanco B, Fabbrocini G et al. Advances in Immunotherapy for Melanoma: A Comprehensive Review. Mediators Inflamm 2017; 2017:3264217. doi: 10.1155/2017/3264217.

16. Riker AI. Melanoma: A Modern Multidisciplinary Approach. Cham: Springer International Publishing 2018.

17. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer genes. Nature 2013; 499(7457):214–8. doi: 10.1038/nature12213.

18. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. Genes & development 2006; 20(16):2149–82. doi: 10.1101/gad.1437206.

19. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol 2008; 26(4):527–34. doi: 10.1200/JCO.2007.12.7837.

20. Klug SJ, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C. Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland; Präsentation; 31. Deutscher Krebskongress; 20. Februar 2014; 2014. Verfügbar unter: https://docplayer.org/65413030-Versorgungssituation-beim-malignen-melanom-in-deutschland.html, aufgerufen am 19.05.2023.

21. Breitbart EW, Volkmer B, Voss S, Greinert R. Prävention von Hautkrebs. In: Garbe, C, Hrsg. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer 2006:84–95.

22. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. J Am Acad Dermatol 2012; 66(2):201–11. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.016.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening. Vom 15. November 2007; 2008. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-516/2007-11-15-KFU-Hautkrebsscreening_BAnz.pdf, aufgerufen am 19.05.2023.

24. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. Pigment cell & melanoma research 2011; 24(5):879–97. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00880.x.

25. Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. European journal of cancer 2003; 39(18):2651–61. doi: 10.1016/j.ejca.2003.06.001.

26. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017; 67(6):472–92. doi: 10.3322/caac.21409.

27. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. JCO 2001; 19(16):3622–34. doi: 10.1200/JCO.2001.19.16.3622.

28. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2001; 14(5):280–90. doi: 10.1159/000056358.

29. Enninga EAL, Moser JC, Weaver AL, Markovic SN, Brewer JD, Leontovich AA et al. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992-2011. Cancer Med 2017; 6(10):2203–12. doi: 10.1002/cam4.1152.

30. Mrazek AA, Chao C. Surviving cutaneous melanoma: a clinical review of follow-up practices, surveillance, and management of recurrence. Surg Clin North Am 2014; 94(5):989-1002, vii-viii. doi: 10.1016/j.suc.2014.07.003.

31. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de, aufgerufen am 22.05.2023.

32. Novartis Pharma. Fachinformation Mekinist® Filmtabletten, Stand: Februar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de, aufgerufen am 22.05.2023.

33. Novartis Pharma. Fachinformation Tafinlar® 50 mg Hartkapseln, Tafinlar® 75 mg Hartkapseln, Stand: Februar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de, aufgerufen am 22.05.2023.

34. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2019; 30(12):1884–901. doi: 10.1093/annonc/mdz411.

35. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. JCO 2020; 38(33):3947–70. doi: 10.1200/JCO.20.00198.

36. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Melanoma: Cutaneous V.2.2023. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2023. All rights reserved. Accessed May 22, 2023. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. NCCN makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way, aufgerufen am 22.05.2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.

37. Ferrari A, Lopez Almaraz R, Reguerre Y, Cesen M, Bergamaschi L, Indini A et al. Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. Pediatric blood & cancer 2021; 68 Suppl 4:e28992. doi: 10.1002/pbc.28992.

38. 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 2019; 119:18–29. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.011.

39. Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. Ther Adv Med Oncol 2016; 8(1):48–56. doi: 10.1177/1758834015616934.

40. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology 2019; 80(1):208–50. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.055.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-204 Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs 19.10.2022; Niederschrift vom 30.01.2023; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2022-B-204 Nivolumab; Stand: Oktober 2022; 2023.

42. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Datenstand: 13.09.2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 22.05.2023.

43. Statistisches Bundesamt. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020. Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035. Stand: 30. September 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2035-5124202219004.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 19.05.2023.

44. Bristol-Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. München; 2023.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis < 18 Jahre). Vom 19. Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5827/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-847_BAnz.pdf, aufgerufen am 19.05.2023.

46. 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 (inkl. supplementary material). Int J Cancer 2016; 139(12):2722–9. doi: 10.1002/ijc.30407.

47. Wevers KP, Hoekstra HJ. Stage IV melanoma: completely resectable patients are scarce. Ann Surg Oncol 2013; 20(7):2352–6. doi: 10.1245/s10434-013-2881-1.

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 3-10 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 3-10: 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)[1]**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertende Therapie: Nivolumab				
Nivolumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknoten-beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	Zyklen: alle 2 Wochen <u>< 50 kg KG:</u> 1 x 3 mg/kg parenteral <u>≥ 50 kg KG:</u> 1 x 240 mg parenteral	26	1
Nivolumab		Zyklen: alle 4 Wochen <u>< 50 kg KG:</u> 1 x 6 mg/kg parenteral <u>≥ 50 kg KG:</u> 1 x 480 mg parenteral	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie[2]: Pembrolizumab				
Pembrolizumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknoten-beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung[3]	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 2 mg/kg KG bis max. 200 mg parenteral	17	1

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.

AWG = Anwendungsgebiet; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie

(1) Die maximale Behandlungsdauer von Nivolumab und Pembrolizumab ist in der Fachinformation mit einem Jahr angegeben [1, 2] . Gemäß Spruchpraxis des G-BA werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet [3].
(2) Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Kosten nur für diejenigen Wirkstoffe dargestellt, die für die vorliegende Patientengruppe zugelassen sind.
(3) Die Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden AWG umfasst nur Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion [2].

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Nivolumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-10 für Nivolumab in der Monotherapie entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation für Jugendliche ab 12 Jahren von OPDIVO® [1].

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Nivolumab je nach Therapieschema entweder einmal alle 2 Wochen oder einmal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion zu verabreichen. Für die Berechnung ergibt sich daraus 1 Behandlungstag pro Zyklus. Die Behandlung soll so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird. Für die adjuvante Behandlung beträgt die maximale Behandlungsdauer 12 Monate. Eine Dosiseskalation oder -reduktion wird nicht empfohlen. Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. Unter Berücksichtigung der Maximaldauer für die adjuvante Behandlung wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 26 bzw. 13 Zyklen pro Jahr angenommen [4].

Angaben zum Behandlungsmodus mit Pembrolizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-10 für Pembrolizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren von KEYTRUDA® [2].

Pembrolizumab wird laut Fachinformation zyklisch einmal alle 3 Wochen verabreicht. Unter Berücksichtigung der Maximaldauer für die adjuvante Behandlung wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 17 Zyklen pro Jahr angenommen [4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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)[1]**
Zu bewertende Therapie: Nivolumab			
Nivolumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	Zyklen: alle 2 Wochen <u>< 50 kg KG:</u> 1 x 3 mg/kg parenteral <u>≥ 50 kg KG:</u> 1 x 240 mg parenteral	26
Nivolumab		Zyklen: alle 4 Wochen <u>< 50 kg KG:</u> 1 x 6 mg/kg parenteral <u>≥ 50 kg KG:</u> 1 x 480 mg parenteral	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie[2]: Pembrolizumab			
Pembrolizumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung[3]	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 2 mg/kg KG bis max. 200 mg parenteral	17

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.

G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie

(1) Die maximale Behandlungsdauer von Nivolumab und Pembrolizumab ist in der Fachinformation mit einem Jahr angegeben [1, 2] . Gemäß Spruchpraxis des G-BA werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet [3].
(2) Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Kosten nur für diejenigen Wirkstoffe dargestellt, die für die vorliegende Patientengruppe zugelassen sind.

(3) Die Zulassung von Pembrolizumab umfasst nur Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion [2].

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

Geben Sie in der nachfolgenden

Tabelle 3-12 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 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[1]**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertende Therapie: Nivolumab				
Nivolumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknoten-beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	26	< 50 kg KG (12-jährige Jugendliche [47,1 kg])[(2)]: 160 mg (1 x 3 mg/kg KG: entspricht 141,3 mg; dafür 1 x 40 mg OPDIVO® DFL + 1 x 120 mg OPDIVO® DFL) ≥ 50 kg KG (17-jährige Jugendliche [67,0 kg])[(2)]: 240 mg (dafür 2 x 120 mg OPDIVO® DFL)	< 50 kg KG (12-jährige Jugendliche [47,1 kg])[(2)]: 4.160 mg (Nivolumab 26 DFL à 40 mg + Nivolumab 26 DFL à 120 mg) ≥ 50 kg KG (17-jährige Jugendliche [67,0 kg])[(2)]: 6.240 mg (Nivolumab 52 DFL à 120 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[1]**	**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)**
Nivolumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknoten-beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	13	< 50 kg KG (12-jährige Jugendliche [47,1 kg])[(2)]: 300 mg (1 x 6 mg/kg KG: entspricht 282,6 mg; dafür 3 x 100 mg OPDIVO® DFL) ≥ 50 kg KG (17-jährige Jugendliche [67,0 kg])[(2)]: 480 mg (dafür 4 x 120 mg OPDIVO® DFL)	< 50 kg KG (12-jährige Jugendliche [47,1 kg])[(2)]: 3.900 mg (Nivolumab 39 DFL à 100 mg) ≥ 50 kg KG (17-jährige Jugendliche [67,0 kg])[(2)]: 6.240 mg (Nivolumab 52 DFL à 120 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie[4]: Pembrolizumab				
Pembrolizumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknoten-beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung[5]	17	12-jährige Jugendliche (47,1 kg)[(3)]: 100 mg (1 x 2 mg/kg KG: entspricht 94,2 mg; dafür 1 x 100 mg KEYTRUDA® DFL)	12-jährige Jugendliche (47,1 kg)[(3)]: 1.700 mg (Pembrolizumab 17 DFL à 100 mg)
			17-jährige Jugendliche (67,0 kg)[(3)]: 200 mg (1 x 2 mg/kg KG: entspricht 134,0 mg; dafür 2 x 100 mg KEYTRUDA® DFL)	17-jährige Jugendliche (67,0 kg)[(3)]: 3.400 mg (Pembrolizumab 34 DFL à 100 mg)

DFL= Durchstechflasche; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß Spruchpraxis des G-BA wird für die Berechnung des Verbrauchs der gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimittel die nicht indikationsspezifischen Durchschnittsgewichte zugrunde gelegt. Entsprechend wird, basierend auf der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ [5], für das Körpergewicht eine Spanne zwischen 47,1 kg (Durchschnittsgewicht für 12-Jährige) und 67,0 kg (Durchschnittsgewicht für 17-Jährige) angenommen.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[1]**	**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)**
(1) Die maximale Behandlungsdauer von Nivolumab und Pembrolizumab ist in der Fachinformation mit einem Jahr angegeben [1, 2] . Gemäß Spruchpraxis des G-BA werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet [3]. (2) Die Monotherapie von Nivolumab wird entsprechend den diesbezüglichen Angaben der Fachinformation eingesetzt. Entsprechend wird für die Untergrenze der Spanne (47,1 kg) die körpergewichtsbasierte Dosierung und für die Obergrenze (67,0 kg) die Fixdosis herangezogen. (3) Die Therapie von Pembrolizumab wird entsprechend den diesbezüglichen Angaben der Fachinformation eingesetzt. Entsprechend erfolgt die Dosierung von Pembrolizumab sowohl für die Untergrenze der Spanne (47,1 kg), als auch für die Obergrenze (67,0 kg) jeweils körpergewichtsbasiert. (4) Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Kosten nur für diejenigen Wirkstoffe dargestellt, die für die vorliegende Patientengruppe zugelassen sind. (5) Die Zulassung von Pembrolizumab umfasst nur Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion [2].				

Begründen Sie die Angaben in

Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zu den berücksichtigten Wirkstoffen betreffend Dosierung und Anwendungsfrequenz in den Fachinformationen und die in Abschnitt 3.3.1 ermittelten Angaben zu Behandlungsdauer und Behandlungstagen pro Patient pro Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Für Wirkstoffe, die individuell dem Körpergewicht (KG) entsprechend dosiert werden, wurden unter der Verwendung von Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund), die auf dem Mikrozensus 2017 basieren, Durchschnittswerte des Körpergewichts berechnet [5].

Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung zu berücksichtigen.

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf bei den Durchstechflaschen (DFL) rechnerisch mit einzubeziehen [6].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

< 50 kg KG (12-jährige Jugendliche [47,1 kg]):

Nivolumab wird entsprechend den Angaben der Fachinformation von OPDIVO® bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht < 50 kg alle 2 Wochen in der Dosis von 3 mg/kg KG oder alle 4 Wochen in der Dosis von 6 mg/kg KG infundiert [1]. Je Behandlungstag sind pro Patient mit einem Körpergewicht < 50 kg – bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht 12-Jähriger in Deutschland von 47,1 kg [5] – 1 DFL zu 40 mg plus 1 DFL zu 120 mg (alle 2 Wochen), bzw. 3 DFL zu 100 mg (alle 4 Wochen) einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient mit einem Körpergewicht < 50 kg (12-jähriger Patient) 26 DFL zu 40 mg plus 26 DFL zu 120 mg (entspricht 4.160 mg Nivolumab pro Jahr) bzw. 39 DFL zu 100 mg (entspricht 3.900 mg Nivolumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

≥ 50 kg KG (17-jährige Jugendliche [67,0 kg]):

Nivolumab wird entsprechend den Angaben der Fachinformation von OPDIVO® bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg alle 2 Wochen in der Dosis von 240 mg oder alle 4 Wochen in der Dosis von 480 mg infundiert [1]. Je Behandlungstag sind pro Patient mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg – bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht 17-Jähriger in Deutschland von 67,0 kg [5] – 2 DFL zu 120 mg (alle 2 Wochen), bzw. 4 DFL zu 120 mg (alle 4 Wochen) einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg (17-jähriger Patient) jeweils 52 DFL zu 120 mg (entspricht 6.240 mg Nivolumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pembrolizumab

Pembrolizumab wird entsprechend den Angaben der Fachinformation bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren alle 3 Wochen in der Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht (KG) (bis zu einem Maximum von 200 mg) eingesetzt [2].

12-jährige Jugendliche (47,1 kg):

Je Behandlungstag ist pro 12-jährigem Patient – bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht 12-Jähriger in Deutschland von 47,1 kg [5] – 1 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro 12-jährigem Patienten 17 DFL zu 100 mg (entspricht 1.700 mg Pembrolizumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

17-jährige Jugendliche (67,0 kg):

Je Behandlungstag sind pro 17-jährigem Patienten – bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht 17-Jähriger in Deutschland von 67,0 kg [5] – 2 DFL zu 100 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro 12-jährigem Patienten 34 DFL zu 100 mg (entspricht 3.400 mg Pembrolizumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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 nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertende Therapie: Nivolumab		
Nivolumab (OPDIVO®)	523,35 €; 40 mg; DFL	472,75 € [2,00 €(1); 48,60 €(2)]
	1.291,47 €; 100 mg; DFL	1.167,96 € [2,00 €(1); 121,51 €(2)]
	1.546,93 €; 120 mg; DFL	1.399,12 € [2,00 €(1); 145,81 €(2)]
Zweckmäßige Vergleichstherapie[2]: Pembrolizumab		
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	2.974,79 €; 100 mg; DFL	2.687,19 € [2,00 €(1); 285,60 €(2)]

AMG = Arzneimittelgesetz; DFL = Durchstechflasche; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mg= Milligramm; SGB = Sozialgesetzbuch

(1) Rabatt nach § 130 SGB V
(2) Rabatt nach § 130a SGB V
(3) Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Kosten nur für diejenigen Wirkstoffe dargestellt, die im vorliegenden AWG zugelassen sind.
(4) Die Zulassung von Pembrolizumab umfasst nur Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion [2].

Stand Lauer-Taxe: 15.04.2023

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

Die Angaben in Tabelle 3-13 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 15.04.2023 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO® InfoSystem) der ausgewählten Packungen [7]. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V

Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V

Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V

Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

In die in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen werden, sind auf Basis der frühen Nutzenbewertung verhandelte Rabatte nach § 130b SGB V bereits eingerechnet. Alle angegebenen Apothekenabgabepreise sind inkl. des zur Abgabe des Dossiers und Datenstands der Lauer-Taxe (15.04.2023) gültigen Mehrwertsteuer-Satzes von 19 %.

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Der Apothekenabgabepreis für Nivolumab (OPDIVO®) mit der Wirkstärke 40 mg bzw. 100 mg bzw. 120 mg betragen 523,35 € bzw. 1.291,47 € bzw. 1.546,93 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 472,75 € bzw. 1.167,96 € bzw. 1.399,12 €.

Angaben zu den Kosten von Pembrolizumab

Der Apothekenabgabepreis für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) mit der Wirkstärke 100 mg beträgt 2.974,79 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 2.687,19 €.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
zu bewertende Therapie: Nivolumab					
Nivolumab (alle 2 Wochen)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	26	2.600,00 €
Nivolumab (alle 4 Wochen)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	13	1.300,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]: Pembrolizumab					
Pembrolizumab[2]	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	17	1.700,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung (1) Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Kosten nur für diejenigen Wirkstoffe dargestellt, die für die vorliegende Patientengruppe zugelassen sind. (2) Die Zulassung von Pembrolizumab umfasst nur Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion [2].					

Entsprechend der aktuellen Spruchpraxis des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert [8].

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

> „Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die sogenannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apotheken-verkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.
>
> Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“ [8]

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation i.d.R. eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 100 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet [8]

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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 3-15 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**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**
entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und

die zweckmäßigen Vergleichstherapie angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Melanom-Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt [9–12].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
entfällt	entfällt
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entsprechend den Fachinformationen bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: 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**
entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichsthe-rapie)	**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 €**	**Jahresthera piekosten pro Patient in Euro**
Zu bewertende Therapie: Nivolumab					
Nivolumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	45.550,44 € – 72.754,24 €	entfällt	1.300,00 € – 2.600,00 €	46.850,44 € – 75.354,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichsthe-rapie)	**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 €**	**Jahresthera piekosten pro Patient in Euro**
Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]					
Pembrolizumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung[2]	45.682,23 € – 91.364,46 €	entfällt	1.700,00 €	47.382,23 € – 93.064,46 €
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung (1) Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Kosten nur für diejenigen Wirkstoffe dargestellt, die für die vorliegende Patientengruppe zugelassen sind. (2) Die Zulassung von Pembrolizumab umfasst nur Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion [2].					

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.

Entwicklung der therapeutischen Möglichkeiten beim fortgeschrittenen Melanom

Die Therapie des malignen Melanoms im fortgeschrittenen Stadium unterliegt seit 2011 einer starken Dynamik. Mit Ipilimumab und Nivolumab konnten innerhalb von kurzer Zeit zwei unterschiedliche immunonkologische Therapieansätze entwickelt werden, die erstmalig eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Dacarbazin nachweisen konnten, welches bis dato zumindest für therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor der alte Goldstandard klinischer Studien war. Mit Pembrolizumab ist seit Juli 2015 ein weiteres Immunonkologikum verfügbar. Sowohl Nivolumab und Pembrolizumab als auch die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab sind unabhängig vom Ausmaß der

PD-L1-Expression und vom BRAF-V600-Mutationsstatus zugelassen und werden in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie unabhängig von der PD-L1-Expression und dem BRAF-V600-Mutationsstatus empfohlen [13]. Darüber hinaus stehen für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Therapieentscheidungen, auch im Hinblick auf mögliche Kombinationen oder Therapiesequenzen, sind im Falle einer indizierten antineoplastischen Therapie gemäß der S3-Leitlinie patientenindividuell unter Berücksichtigung des Mutationsstatus des Tumors und der klinischen Faktoren Tumorlast und Progressionsdynamik zu treffen [13].

Entwicklung der adjuvanten Behandlung

Mittlerweile stehen Nivolumab und Pembrolizumab auch zur adjuvanten Behandlung des malignen Melanoms bei Jugendlichen zur Verfügung, und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus. Dabei ist seit der Erweiterung des Anwendungsgebiets von Nivolumab auf Jugendliche ab 12 Jahren erstmals auch ein Immun-Checkpoint-Inhibitor für Jugendliche zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im fernmetastasierten Stadium verfügbar. Die BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombination aus Dabrafenib und Trametinib kann aktuell weiterhin nur außerhalb der Zulassung eingesetzt werden.

Aufgrund der hohen Marktdynamik und der dadurch entstandenen therapeutischen Vielfalt sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus wird der künftige Einsatz durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt jeder Therapieentscheidung beeinflusst, zu denen keine hinreichend belastbaren Daten vorliegen, die das Ausmaß vom Einfluss dieser Faktoren beschreiben. Hinzu kommt, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet äußerst gering ist. Eine begründete und belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Nivolumab ist aus den genannten Gründen nicht sinnvoll. Dennoch werden im Folgenden mögliche Einflussfaktoren auf den erwartbaren Versorgungsanteil für Nivolumab dargestellt.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

In der Versorgungsrealität ist nicht für alle Patienten der Zielpopulation eine adjuvante systemische Behandlung indiziert. Vielmehr ist anzunehmen, dass aus klinischen Gründen wie der allgemeinen Konstitution des Patienten, dem Vorliegen anderer Grunderkrankungen (Komorbidität) oder der Biologie des Tumors, sowie individueller Nutzenabwägungen und Präferenzen von Patienten nicht alle Patienten eine antineoplastische Therapie erhalten.

Ein Teil der Patienten in der Zielpopulation wird daher keine Therapie mit Nivolumab erhalten. Mögliche Gründe hierfür sind:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung des Patienten bzw. dessen Erziehungsberechtigter gegen die Immuntherapie mit Nivolumab insbesondere wegen des substanzspezifischen

immunvermittelten Nebenwirkungsspektrums oder der regelmäßigen Infusionsgabe.

- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

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

Therapieabbrüche

Aufgrund der limitierten Datenlage im Anwendungsgebiet kann keine belastbare Aussage zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen getätigt werden.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgesetzte ZVT umfasst die Monotherapie mit Pembrolizumab und zusätzlich für Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationstherapien Dabrafenib + Trametinib (genaue ZVT: siehe Abschnitt 3.1.1). Ein Teil der Patienten im Anwendungsgebiet wird keine Therapie mit der ZVT erhalten. Die möglichen Gründe hierfür entsprechen zum Großteil denjenigen für Nivolumab, die in den Unterabschnitten „Patientenpräferenz und Versorgungskontext" sowie „Kontraindikationen" beschrieben sind.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Versorgung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom, die eine adjuvante Behandlung erhalten, findet v.a. in spezialisierten Hauttumorzentren sowie bei niedergelassenen Onkologen statt. Es wird davon ausgegangen, dass Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet im Krankenhaus fast vollständig im Rahmen der ambulanten Behandlung (§§ 116, 116a, 116b, 117 SGB V in Verbindung mit der Arzneimittelversorgung nach § 129a SGB V) verabreicht wird. Der Einsatz von Nivolumab im stationären Versorgungsbereich wird daher als vergleichsweise nachrangig eingeschätzt.

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

Aufgrund der hohen Dynamik und Heterogenität in der Behandlung des malignen Melanoms sowie einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für

Nivolumab derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten beschreiben lassen.

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.

Für die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden die jeweils aktuellen Fachinformationen herangezogen (siehe Abschnitt 3.3.1). Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online). Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“. Für Wirkstoffe, die individuell dem Körpergewicht (KG) entsprechend dosiert werden, wurden unter der Verwendung von Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, die auf dem Mikrozensus 2017 basieren, Durchschnittswerte des Körpergewichts berechnet. Darüber hinaus wurden weitere Informationen aus frühen Nutzenbewertungen einbezogen.

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden den in Abschnitt 3.2 identifizierten Leitlinien sowie den Fachinformationen entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de, aufgerufen am 07.06.2023.

2. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de, aufgerufen am 22.05.2023.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre). Vom 19. Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9202/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Melanom_D-846_TrG.pdf, aufgerufen am 19.05.2023.

4. Bristol-Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. München; 2023.

5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017; 2018. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=42472020&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=, aufgerufen am 19.05.2023.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Vom 19. April 2012; 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf, aufgerufen am 19.05.2023.

7. Lauer-Taxe® Online 4.0. Preis- und Produktstand: 15.04.2023; 2023. Verfügbar unter: https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx, aufgerufen am 17.05.2023.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)). Vom 2. Februar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf, aufgerufen am 19.05.2023.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab. Vom 4. Februar 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf, aufgerufen am 19.05.2023.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet). Vom 5. Juni 2014; 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2835/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_TrG.pdf, aufgerufen am 19.05.2023.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). Vom 17. März 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf, aufgerufen am 19.05.2023.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Talimogen laherparepvec. Vom 15. Dezember 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4103/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogen-laherparepvec_D-237_TrG.pdf, aufgerufen am 19.05.2023.

13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, AWMF Registernummer: 032/024OL; 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/, aufgerufen am 19.05.2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

[…]

Dosierung

OPDIVO als Monotherapie
Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen **oder** 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen je nach Indikation und Patientengruppe (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2), wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Nivolumab-Monotherapie

Indikation*	**Empfohlene Dosis und Infusionszeit**
Melanom (Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms oder adjuvante Behandlung)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg): 240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht unter 50 kg): 3 mg/kg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 6 mg/kg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Nierenzellkarzinom Muskelinvasives Urothelkarzinom (MIUC) (adjuvante Behandlung)	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs (adjuvante Behandlung)	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 30 Minuten in den ersten 16 Wochen, gefolgt von 480 mg alle 4 Wochen über 30 Minuten
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Klassisches Hodgkin-Lymphom Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs Urothelkarzinom Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten

*Gemäß der Monotherapie-Indikation in Abschnitt 4.1.

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

[…]

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab oder mit anderen Arzneimitteln, sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (oder bis zur maximalen Therapiedauer, soweit diese für eine Indikation festgelegt ist).

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

[…]

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen für OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 5 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben. Bei einer Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln lesen Sie die Fachinformationen der entsprechenden Kombinationsmittel bezüglich Dosierung.

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3 - OPDIVO-Monotherapie	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO + Ipilimumab[a]	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Immunvermittelte Nebenwirkung	**Schweregrad**	**Behandlungsmodifikation**
Immunvermittelte Hepatitis **HINWEIS:** für RCC-Patienten, behandelt mit **OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib**, mit Leberenzymerhöhungen, siehe die Dosierungsrichtlinien nach dieser Tabelle	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie[b] fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2 Myokarditis	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist[c]
	Grad 3 oder 4 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

[a] Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab, sollte eine Diarrhö oder Kolitis vom Grad 3 während der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie) nach der Kombinationstherapie auftreten.

[b] Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

[c] Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Auftreten einer immunvermittelten Myokarditis ist unbekannt.

OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

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

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

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPDIVO bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen, außer bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom. Zurzeit vorliegende Daten zu OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab werden in Abschnitt 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Ältere Menschen
Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung (siehe Tabellen 1, 2, 3 und 4) verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm verabreicht werden.

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

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

[…]

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

[…]

Immunvermittelte Nebenwirkungen

[…]

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).
Immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, können gleichzeitig auftreten.

[…]

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

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und die Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt

wird, sollte die Corticosteroidtherapie nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung oder Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Corticosteroidanwendung zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

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

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

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

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

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

Immunvermittelte Kolitis
Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Cytomegalievirus(CMV)-Infektion/ -Reaktivierung wurde bei Patienten mit Corticosteroid-refraktärer immunvermittelter Kolitis berichtet. Infektionen und andere Ursachen der Diarrhö sind deshalb durch geeignete Labortests und zusätzliche Untersuchungen auszuschließen. Falls sich die Diagnose der Corticosteroid-refraktären Kolitis bestätigt, sollte zusätzlich zu dem Corticosteroid ein anderes Immunsuppressivum oder ein Austausch der Corticosteroidtherapie in Betracht gezogen werden.

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

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 sollte die Nivolumab-Monotherapie aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die

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

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

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
Unter der Behandlung mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf. Krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

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

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

Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1 % der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, myasthenes Syndrom, aseptische Meningitis, Enzephalitis, Gastritis, Sarkoidose, Duodenitis, Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, Hypoparathyreoidismus und nicht-infektiöser Zystitis berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

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

Es wurden Fälle von Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, sollte er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.
Die Diagnose einer Myokarditis erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit. Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sollten auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls

eine Myokarditis vermutet wird, sollte unverzüglich eine Hochdosistherapie mit Steroiden (Prednison 1 - 2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1 - 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden und unverzüglich eine kardiologische Untersuchung mit umfassender Diagnostik nach aktuellen klinischen Leitlinien veranlasst werden. Sobald die Diagnose einer Myokarditis bestätigt wurde, sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[…]

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

- Patienten mit vorheriger Autoimmunerkrankung und jeder Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden (≥ 10 mg Prednison oder -Äquivalent täglich) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten erfordert,
- Patienten mit vorheriger Melanomtherapie (außer Patienten mit Operation, adjuvanter Strahlentherapie nach neurochirurgischer Resektion wegen Läsionen des Zentralnervensystems und zuvor adjuvanter Behandlung mit Interferon, welche ≥ 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde),
- Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper (einschließlich Ipilimumab oder eines anderen Antikörpers oder Arzneimittels, das spezifisch auf T-Zell-Co-Stimulation oder Checkpoint-Wege abzielt),
- Patienten unter 18 Jahren.

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

[…]

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät
Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro 4-ml-Durchstechflasche, 25 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, 30 mg Natrium pro 12-ml-Durchstechflasche oder 60 mg Natrium pro 24-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % oder 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Arten von Wechselwirkungen

Systemische Immunsuppression
Vor Beginn der Nivolumab-Behandlung sollte die Anwendung systemischer Corticosteroide und anderer Immunsuppressiva wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Nivolumab-Behandlung jedoch können systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung systemischer Corticosteroide nach Beginn der Nivolumab-Behandlung ein Ansprechen auf Nivolumab anscheinend nicht ausschließt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[…]

4.9 Überdosierung

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

[…]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat
Natriumchlorid
Mannitol (E421)
Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)
Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

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

Zubereitung der Infusion	**Chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung**	
	Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2 ºC bis 8 ºC	**Aufbewahrung bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) und Raumbeleuchtung**
Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke	30 Tage	24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung)
Verdünnt mit Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke	7 Tage	8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung)

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender und sollte 7 Tage bei 2 ºC bis 8 ºC oder 8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung) bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) nicht überschreiten. Bei der Zubereitung der Infusion ist auf eine aseptische Handhabung zu achten (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 48 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur von bis zu 25 ºC und bei Raumbeleuchtung gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und dunkelblauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.
10 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und grauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.
12 ml Konzentrat in einer 25-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und blauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.
24 ml Konzentrat in einer 25-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und matt rotem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

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

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

Melanom (Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms oder adjuvante Behandlung) bei Jugendlichen. Die verordnete Dosis für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg beträgt 240 mg oder 480 mg. Für Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht unter 50 kg wird die verordnete Dosis in mg/kg Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis.
- Die Gesamtdosis Nivolumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg × die verordnete Dosis in mg/kg.
- Das Volumen des OPDIVO-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis Nivolumab in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des OPDIVO-Konzentrats beträgt 10 mg/ml).

[…]

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

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

Um das OPDIVO-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke; oder
- Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke.

SCHRITT 1
- Untersuchen Sie das OPDIVO-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. OPDIVO-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder mehr als nur wenige transluzente bis weiße Schwebstoffe enthält.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge OPDIVO-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

SCHRITT 2
- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Beutel zur intravenösen Gabe (PVC oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke. Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss [2].

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt [2]:

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

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

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

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

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

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

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID genannt [2]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten [2]:

- Die Behandlung mit OPDIVO kann das Risiko erhöhen für:
  - Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Kolitis
  - Immunvermittelte Hepatitis
  - Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
  - Immunvermittelte Endokrinopathien
  - Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
  - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

- Anzeichen oder Symptome der Gesundheitsrisiken und wann ein Arzt aufzusuchen ist
- Kontaktinformationen des OPDIVO-verschreibenden Arztes

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von Bristol-Myers Squibb (BMS) umgesetzt, indem eine Patientenkarte erstellt wurde [3]. Einzelheiten sind im folgenden Abschnitt 3.4.4 beschrieben.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab [2]:

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Um den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab weiter aufzuklären, muss der Zulassungsinhaber eine Studie durchführen und die Ergebnisse einreichen. Diese randomisierte klinische Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und mit einem angemessenen Spektrum an PD-L1-Expressionsleveln vergleichen. Diese Studie soll gemäß eines genehmigten Protokolls durchgeführt werden.	31. Oktober 2024
2. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber OS-Daten einer zweiten Interimsanalyse und die finale OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209577 vorlegen.	Bis 30. September 2024
3. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten aus der zweiten Interimsanalyse und der finalen OS-Analyse der Phase-3-Studie CA209274 für die PD-L1-≥1-%-Population vorlegen.	Bis 31. Dezember 2027

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Für die vorliegende Indikationserweiterung akzeptierte die European Medicines Agency (EMA) die Version 30.1 des RMP.

Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [4]:

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

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität, Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab bei klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) sowie Graft-versus-host disease (GvHD) nach allogener HSZT genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Patienten aufgeführt, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben. Im Rahmen dieser Indikationserweiterung wurde die Langzeitsicherheit bei jugendlichen Patienten ≥ 12 Jahre in dieser Rubrik ergänzt.

Der Pharmakovigilanzplan sah die Studien CA209-234 und CA209-835 vor. Die Studie CA209-234 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit den wichtigen identifizierten Risiken bei Patienten mit Lungenkarzinom oder Melanom in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion, Endokrinopathien, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und das Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht

werden. Die Studie CA209-835 ist abgeschlossen. Des Weiteren sieht der Pharmakovigilanzplan vor, dass die Studie CA184-557 um mit Nivolumab in Monotherapie und mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelte Patienten erweitert wird, um die Wirksamkeit und Langzeit-Sicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2033 eingereicht werden.

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	**Aktivitäten zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung**
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Komplikationen bei allogenen HSZT nach Nivolumab-Therapie bei cHL	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
GvHD nach allogener HSZT	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Fehlende Informationen		
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5	Keine
Langzeitsicherheit bei jugendlichen Patienten ≥ 12 Jahre	Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.8	Keine
cHL = klassisches Hodgkin-Lymphom; GvHD = Graft-versus-host disease; HSZT = hämatopoetische Stammzelltransplantation		

Quelle: [4]

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

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

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

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

- Probleme im Brustkorb (Herz und Lunge) wie Atembeschwerden, Husten, Keuchen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen
- Probleme im Bauch (Magen und Darm) wie Durchfall, Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leberprobleme wie Gelbsucht, Schmerzen in der rechten Bauchseite
- Nierenprobleme wie veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (einschließlich Diabetes) wie Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Fatigue, Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen, übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Hautprobleme wie Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut, Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Andere Probleme wie Schwäche, Fatigue, verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine, Schwierigkeiten beim Gehen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Nackensteifheit, Verwirrtheit, Benommenheit, Muskelschmerzen, Steifheit, dunkler Urin, schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können [3].

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation [2] und der EPAR [4]. Des Weiteren wurde die Patientenkarte für OPDIVO® herangezogen [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de, aufgerufen am 07.06.2023.

2. European Medicines Agency. EPAR - Product Information OPDIVO. Stand: Mai 2023; 2023. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1014.htm, aufgerufen am 15.06.2023.

3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO®, Patientenkarte, Version 12.0, Stand: Mai 2020. München; 2020.

4. European Medicines Agency. Assessment report. OPDIVO; nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0125/G; 26.04.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo, aufgerufen am 20.06.2023.

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

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

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

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) „OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (S. 4, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Nivolumab mit Stand Mai 2023 [1].

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.

Im Rahmen der Anwendung von OPDIVO® fallen gegenwärtig keine ärztlichen Leistungen an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

Die EBM-Version des 2. Quartals 2023 wurde verwendet [2].

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.

Es liegen nach Einschätzung von BMS gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 2. Quartal 2023) abgebildet sind [2].

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. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de, aufgerufen am 07.06.2023.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/html/85.php, aufgerufen am 22.05.2023.