

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 X**

*Adjuvante Behandlung des Melanoms  
im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion*

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

Stand: 18.09.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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 .....	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	23
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	23
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	25
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	29
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	29
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	33
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	39
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	42
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	43
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	45
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	46
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	48
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	48
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	64
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	66
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	69
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	70
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	70
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	70
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	72

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Pathologische AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms gemäß 8. Version.....	12
Tabelle 3-2: Inzidenz und Prävalenz der malignen Melanome für die Jahre 2015 bis 2022 ...	18
Tabelle 3-3: Prognose der Inzidenz und Prävalenz der malignen Melanome für die Jahre 2023 bis 2028 .....	21
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	22
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	23
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	30
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	32
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	33
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	36
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen .....	38
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	41
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	42
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	43
Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten .....	68
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	71

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für maligne Melanome (ICD-10 C43) in Deutschland, 2017–2018 .....	19
Abbildung 3-2: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei malignen Melanomen (ICD-10 C43), nach Geschlecht, in Deutschland 2017–2018.....	19

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMS	Bristol Myers Squibb
Destatis	Statistisches Bundesamt
DFL	Durchstechflasche(n)
DMTR	Dutch Melanoma Treatment Registry
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE-Bund	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-host disease
HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen
HR	Hazard Ratio
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
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
PAES	Post Authorisation Efficacy Study
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PSUR	Periodic Safety Update Report
pT	pathologische T-Kategorie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organization
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 im Stadium IIB oder IIC oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1) [1]. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das neu zugelassene

Anwendungsgebiet von Nivolumab als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms **im Stadium IIB oder IIC** nach vollständiger Resektion.

Die Nutzenbewertung von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion erfolgte bereits im Jahr 2021 bei Erwachsenen (Beschlussfassung: 16.09.2021; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/667/>; 2021-04-01-D-668) und läuft derzeit bei Jugendlichen von  $\geq 12$  bis 18 Jahren (Beschlussfassung: Ende Dezember 2023; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/966/>).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung) ist beobachtendes Abwarten [2].

### 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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zur Frage der ZVT fand am 27. Januar 2023 statt (Vorgangsnummer 2022-B-302). Der G-BA hat die ZVT wie folgt bestimmt [2]: Beobachtendes Abwarten.

Bristol Myers Squibb (BMS) folgt dem G-BA hinsichtlich der ZVT beobachtendes Abwarten. In den nationalen und internationalen Leitlinien gibt es zum aktuellen Zeitpunkt für Patienten mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion keine Empfehlungen für aktive adjuvante Therapieoptionen, die als Therapiestandard angesehen werden können [2].

Als neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde im Juni 2022 auch Pembrolizumab zugelassen. Der Stellenwert von Pembrolizumab ist jedoch zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar. Auch vom G-BA wurde Pembrolizumab unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz nicht als eine ZVT angesehen [2].

Für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Stadium IIB oder IIC liegt basierend auf den Erläuterungen des G-BA, den Stellungnahmen klinischer Experten und den vorliegenden Leitlinien kein eigener Behandlungsstandard vor, und die Therapie dieser Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen [2]. Die Festlegung der ZVT und daraus resultierend die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher auf Basis der gesamten Patientengruppe der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion.

## Umsetzung der ZVT

Bezüglich der Umsetzung von beobachtendem Abwarten sollen gemäß G-BA im Rahmen der Studie Untersuchungen erfolgen bzw. eine Nachsorge stattfinden, welche sich an den Empfehlungen der Leitlinien orientiert [2]. Eine Placebo-Gabe als Teil der Operationalisierung von beobachtendem Abwarten ist möglich [2].

In der Zulassungsstudie CA209-76K wird die ZVT beobachtendes Abwarten im Vergleichsarm als Placebo-Gabe operationalisiert. Zusammen mit der im Studienprotokoll festgelegten, engmaschigen Untersuchungs- und Nachsorgestrategie, deren Ziel die frühzeitige Erkennung auftretender Rezidive ist, stellt die Placebo-Gabe im Rahmen der Studie CA209-76K eine adäquate Operationalisierung von beobachtendem Abwarten dar und bildet damit die ZVT hinreichend ab [3].

*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 3.1.2 wurden der finalen Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2022-B-302) entnommen. Zusätzlich wird Bezug genommen auf das Studienprotokoll der Studie CA209-76K.

### 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: August 2023; 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 25.08.2023.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-302; Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion. Datum des Gesprächs: 27. Januar 2023; Niederschrift vom: 3. Mai 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-302 Nivolumab; 2023.
3. Bristol Myers Squibb. Clinical Protocol CA20976K. A phase 3, randomized, double-blind study of adjuvant immunotherapy with nivolumab versus placebo after complete resection of stage IIB/C melanoma. Protocol Amendment Number 03. Revised date: 28.04.2022; 2022.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist folgende Indikationserweiterung relevant: Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms **im Stadium IIB oder IIC** nach vollständiger Resektion indiziert [1].

#### 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].

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 [8–10].

Das maligne Melanom ist wegen seiner hohen genetischen Heterogenität [11] prognostisch ungünstig und als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten [12]. Etwa 30 % aller Melanome in Deutschland werden erst in den Tumorstadien II-IV erstmalig diagnostiziert [7]. Das relative 5-Jahres-Überleben für das Stadium II liegt bei 86 % für Frauen und bei 82 % für Männer [7]. Für Patienten im Alter von  $\leq 18$  Jahren zeigte sich mit einem 5-Jahres-Überleben von 91 % für das Stadium II eine weitgehend vergleichbare Größenordnung [13].

Durch ein flächendeckendes Hautkrebsscreening kann die Diagnose ggf. bereits zu einem Zeitpunkt erfolgen, zu dem noch keine Metastasierung erfolgt bzw. das Metastasierungsrisiko gering ist. Aufgrund der guten Therapiemöglichkeiten in frühen Stadien kann somit die Morbidität und Mortalität insgesamt reduziert werden [14, 15]. In Deutschland wird seit Juli 2008 für alle gesetzlich Versicherten ab dem 35. Lebensjahr zweijährlich ein Hautkrebsscreening angeboten [16].

### **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 [17]. Diese Subtypen und Mischformen finden sich bei Erwachsenen wie auch bei Jugendlichen [13, 18, 19]. Bei Jugendlichen ist die Verteilung der Häufigkeit der hauptsächlich vorkommenden Subtypen (superfiziell spreitendes Melanom und noduläres Melanom) sowie der seltener vorkommenden Subtypen (Lentigo-maligna-Melanom und akral-lentiginösen Melanom) insgesamt vergleichbar zu Erwachsenen [18–20]. Bei Jugendlichen treten maligne Melanome genauso wie bei Erwachsenen hauptsächlich am Rumpf auf [18–20]. Insgesamt sind auch die Mechanismen der Ätiologie der Tumoren bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar.

Tumordicke, Tumorulzeration, Mitoserate und Ausmaß der Metastasierung sind bei Erwachsenen und Jugendlichen prognostische Faktoren für den Verlauf der Erkrankung [21–23]. Diese Faktoren haben dementsprechend Eingang in die Stadieneinteilung von malignen Melanomen (TNM-Klassifikation) und darauf basierend auch in die international akzeptierte Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) gefunden. In Tabelle 3-1 ist die aktuelle AJCC-Klassifikation in der 8. Version von 2018 nach Gershenwald et al. 2017 dargestellt [21], welche auch für die Klassifizierung der Patienten in der Zulassungsstudie CA209-76K herangezogen wurde.

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

<b>Stadium</b>	<b>Primärtumor (pathologische Evaluation; pT)</b>	<b>Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)</b>	<b>Fernmetastasen (M)</b>
0	In-situ-Tumor (T <sub>is</sub> )	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0) bzw. keine Bestimmung notwendig	Keine Fernmetastasen (M0)
IA	< 0,8 mm, ohne Ulzeration (T1a)	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)	Keine Fernmetastasen (M0)
	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder 0,8 mm – 1,0 mm ohne Ulzeration (T1b)	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)	Keine Fernmetastasen (M0)
IB	> 1,0-2,0 mm, ohne Ulzeration (T2a)	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)	Keine Fernmetastasen (M0)
IIA	> 1,0 – 2,0 mm mit Ulzeration (T2b)	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)	Keine Fernmetastasen (M0)
	> 2,0 – 4,0 mm, ohne Ulzeration (T3a)	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)	Keine Fernmetastasen (M0)
IIB	> 2,0 – 4,0 mm mit Ulzeration (T3b)	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)	Keine Fernmetastasen (M0)
	> 4,0 mm, ohne Ulzeration (T4a)	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)	Keine Fernmetastasen (M0)
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration (T4b)	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)	Keine Fernmetastasen (M0)
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 Fernmetastasen (M0)

Stadium	Primärtumor (pathologische Evaluation; pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
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 Fernmetastasen (M0)
	< 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 Fernmetastasen (M0)
	> 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 Fernmetastasen (M0)
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 Fernmetastasen (M0)
	≤ 2,0 mm mit Ulzeration oder ≤ 4,0 mm ohne Ulzeration (T1a–T3a)	Jegliche Anzahl klinisch okkult 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 Fernmetastasen (M0)

Stadium	Primärtumor (pathologische Evaluation; pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
	> 2,0 – 4,0 mm mit Ulzeration oder > 4,0 mm ohne Ulzeration (T3b/T4a)	Jegliche Anzahl klinisch okkult oder klinisch nachgewiesener nodaler Metastasen mit/ohne Satelliten- oder In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen und/oder optional „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat (Jegliches $N \geq N1$ )	Keine Fernmetastasen (M0)
	> 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 Fernmetastasen (M0)
IIID	> 4,0 mm mit Ulzeration T4b	$\geq 2$ klinisch okkulte oder klinisch nachgewiesene nodale Metastasen mit Satelliten-, In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen oder $\geq 4$ klinisch okkulte nodale Metastasen oder $\geq 4$ nodale Metastasen, davon mind. 1 klinisch nachgewiesen und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat (N3a/b/c)	Keine Fernmetastasen (M0)
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)
mm = Millimeter; pT = pathologische T-Kategorie			
Quelle: Übersetzt aus dem Englischen nach Gershenwald et al. 2017 [21]			

Melanome im Stadium I und II sind dadurch gekennzeichnet, dass weder Lymphknoten- noch Fernmetastasen festgestellt wurden (N0 und M0). Ab Stadium III ist ein Befall der Lymphknoten nachweisbar (N1-3) und 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.

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 [24]. Ferner hat sich auch der LDH-Spiegel im Serum – dessen Erhöhung im Stadium IV in die Einstufung des M-Schweregrads einfließt [21] – als Prognosefaktor erwiesen.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1) [1]. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet mit **Stadium IIB oder IIC** nach vollständiger Resektion. Somit lautet die Zielpopulation: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung.

### ***Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen***

Wie in diesem Abschnitt beschrieben, gibt es keine maßgeblichen Unterschiede zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen hinsichtlich der Ursachen und Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms sowie der Histologie, den betroffenen Körperstellen, der Tumordicke, den prognostischen Faktoren und der Stadienabhängigkeit des Überlebens. Neben dem Krankheitsbild sind auch laut European Medicines Agency (EMA) die Therapie sowie der Wirkmechanismus, die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Nivolumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsene vergleichbar [25].

### **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 aufgrund seiner hohen genetischen Heterogenität [11] prognostisch ungünstig und als sehr aggressiver Tumor zu bewerten [12]. Etwa 30 % der Melanome werden

erst in den Tumorstadien UICC II-IV entdeckt [7]. Als Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate ist es für mehr als 90 % aller Todesfälle durch Hauttumoren verantwortlich [2]. Für das Melanom im Tumorstadium II liegt das relative 5-Jahres-Überleben in Deutschland bei 86 % (Frauen) bzw. 82 % (Männer) [7].

Bei fast allen Patienten mit Tumoren im Stadium II erfolgt die Resektion des Primärtumors (98,6 – 99,7 %) [26, 27]. Die vollständige chirurgische Exzision (R0-Resektion) stellt den primären kurativen Behandlungsansatz des Melanoms, unabhängig vom Tumorstadium, dar. Ob dies prinzipiell möglich ist, wird im Vorfeld des operativen Eingriffs durch eine adäquate Ausbreitungsdiagnostik geklärt. Im Stadium II besteht in jedem Fall eine kurative Therapieintention, d.h. es wird immer eine R0-Resektion angestrebt. Ob eine angestrebte R0-Resektion gelungen ist, kann jedoch erst nach dem Eingriff abschließend beurteilt werden, wenn die Ergebnisse der histopathologischen (feingeweblichen) Untersuchungen vorliegen [2].

„Im Stadium II–III zeigte sich ein erhöhtes Rezidivrisiko in Jahr 1–2“ gemäß S3-Leitlinie [2]. Zwei Jahre nach Primärdiagnose liegt die Rezidivrate der Patienten im Stadium IIB bei etwa 20 % und der Patienten im Stadium IIC bei etwa 40 % [28]. Ein Rezidiv, insbesondere das Auftreten von Fernmetastasen, verschlechtert die Prognose: So liegt die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Fernmetastasen nach Resektion bei nur einem halben Jahr [29]. Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit effektiver Strategien zur Prävention von Rezidiven im vorliegenden Anwendungsgebiet.

### ***Adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB/C***

Vorrangige Ziele einer adjuvanten Behandlung nach erfolgter R0-Resektion sind, ein Rezidiv und insbesondere eine Progression der Erkrankung in höhere Tumorstadien mit i.d.R. schlechterer Prognose zu verhindern und somit langfristig das Gesamtüberleben im betrachteten Anwendungsgebiet zu verlängern.

Der aktuelle Standard in der adjuvanten Therapie in den Tumorstadien IIB und IIC nach vollständiger Resektion ist beobachtendes Abwarten [30]. Interferone sind seit ihrer Marktrücknahme im Jahre 2021 aus der klinischen Versorgung praktisch verschwunden [30]. Als neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde im Juni 2022 auch Pembrolizumab zugelassen. Der Stellenwert von Pembrolizumab ist jedoch zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar.

Für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC liegt basierend auf den Erläuterungen des G-BA, den Stellungnahmen klinischer Experten und den vorliegenden Leitlinien kein eigener Behandlungsstandard vor und die Therapie dieser Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen [30].

### ***Therapeutischer Bedarf***

Aufgrund der oben genannten Faktoren besteht für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren ein dringender therapeutischer Bedarf an adjuvanten Therapieoptionen, die ein Rezidiv und

insbesondere eine Progression in ein höheres Tumorstadium verhindern und somit das Langzeitüberleben erhöhen.

### ***Stellenwert von Nivolumab***

Nivolumab ist bereits seit 2018 als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms zugelassen [1]. Mit der Zulassungserweiterung auf das vorliegende Anwendungsgebiet steht die adjuvante Behandlung mit Nivolumab nun auch Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIB oder IIC zur Verfügung.

Nivolumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen den Programmed Cell Death Protein-1-(PD-1-)Rezeptor gerichtet ist und den PD-1-Signalweg hemmt (siehe Modul 2). Dadurch unterstützt Nivolumab das körpereigene Immunsystem dabei, Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören.

Nivolumab kann den bestehenden therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllen. Dies zeigen die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie CA209-76K (siehe Modul 4): Nivolumab verbesserte das Rezidivfreie Überleben gegenüber Placebo, das der ZVT beobachtendem Abwarten entspricht, erheblich. Das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod wurde statistisch signifikant um 47 % gegenüber Placebo gesenkt (HR = 0,53 [95 %-KI: 0,40; 0,71]), das Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen oder den Tod sank gegenüber Placebo um 38 % (HR = 0,62 [95 %-KI: 0,43; 0,90]) (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2).

Die Nebenwirkungen von Nivolumab sind gut charakterisiert und behandelbar. Die Symptomatik oder gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nicht klinisch relevant beeinflusst (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2).

Zusammengefasst kann Nivolumab den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet erfüllen, da es nachweislich zu einer erheblichen Verbesserung des Rezidivfreien Überlebens und einer beträchtlichen Verbesserung des Fernmetastasenfreien Überlebens bei gut charakterisierten und behandelbaren Nebenwirkungen führt und dabei die Lebensqualität und die Symptomatik nicht klinisch relevant beeinflusst.

### **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 von 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 [31]. 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 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 [31]. 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 (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Inzidenz und Prävalenz der malignen Melanome für die Jahre 2015 bis 2022

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	Prognose des RKI für 2022
<b>Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>						
Frauen	26,1	27,1	26,4	26,4	25,3	26,8
Männer	28,6	28,5	29,2	29,0	28,7	33,6
<b>Inzidenz, Fallzahlen</b>						
Frauen	10.842	11.312	11.060	11.086	10.648	11.300
Männer	11.488	11.589	11.916	11.848	11.763	13.900
Gesamt	22.330	22.901	22.976	22.934	22.411	25.200
<b>5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>						
Frauen	118,8	119,2	119,0	118,6	117,7	-
Männer	121,0	121,1	122,2	122,5	122,7	-
<b>5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen</b>						
Frauen	49.502	49.875	49.934	49.889	49.606	-
Männer	49.036	49.290	49.924	50.174	50.344	-
Gesamt	98.538	99.165	99.858	100.063	99.950	-
RKI = Robert Koch-Institut						

Quellen: [7, 31]

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an (siehe Abbildung 3-1). Männer erkranken in der Regel etwas später als Frauen. So lag das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose im Jahr 2018 für Männer bei 68 Jahren und für Frauen bei 62 Jahren [7].

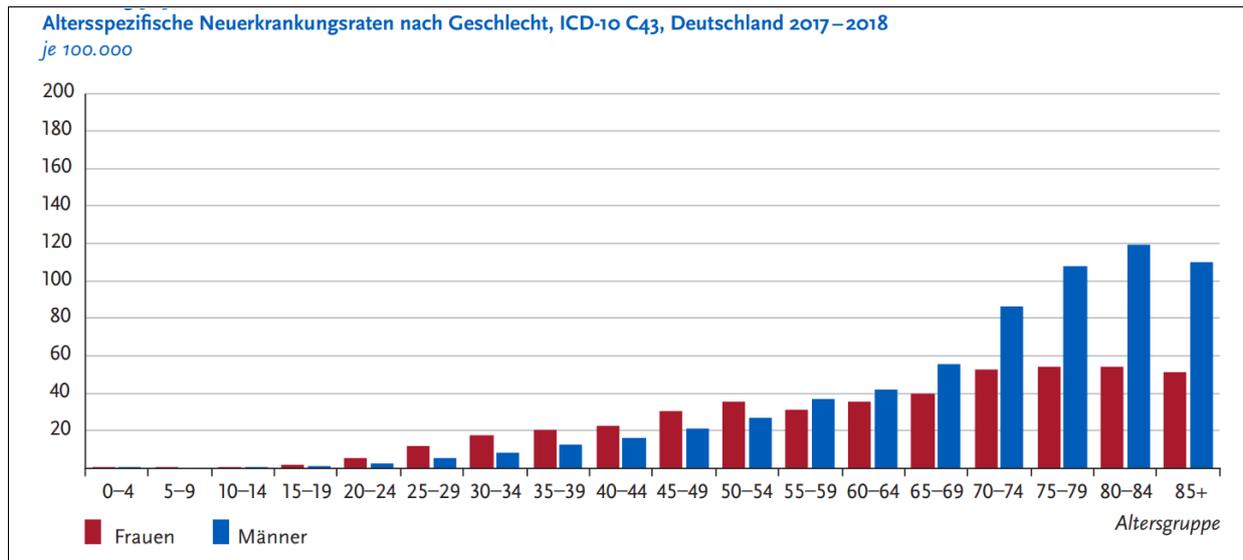


Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für maligne Melanome (ICD-10 C43) in Deutschland, 2017–2018  
Quelle: [7]

**Überleben von Patienten mit malignen Melanomen in Deutschland**

Die absolute 10-Jahres-Überlebensrate bei malignen Melanomen betrug für die Jahre 2017–2018 für Männer 66 % und für Frauen 77 % (gestrichelte Linien in Abbildung 3-2).

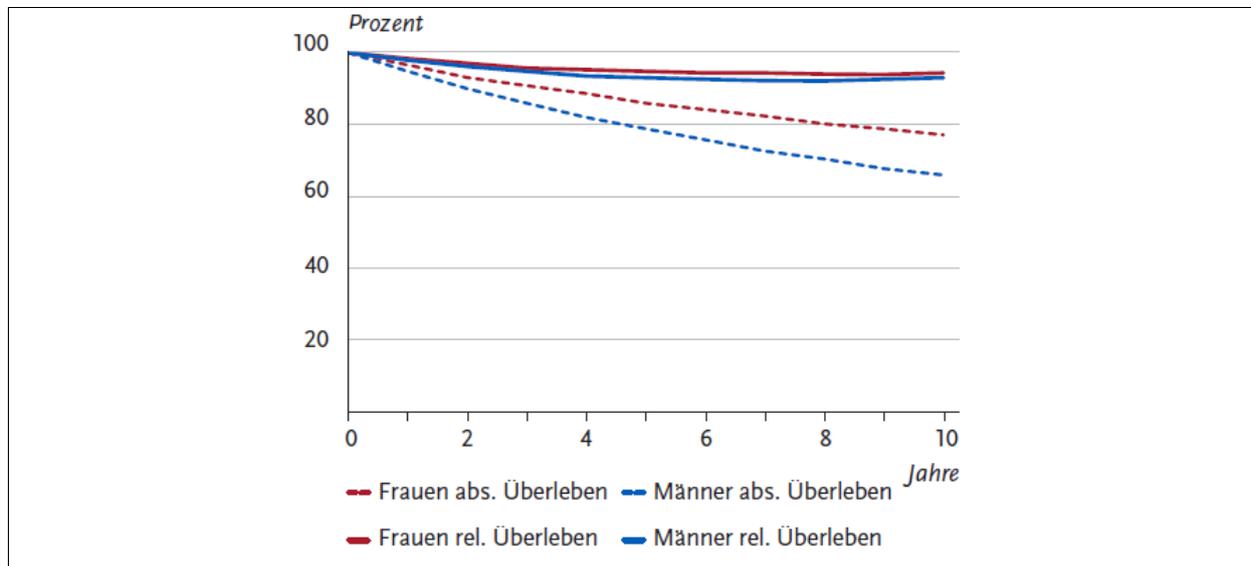


Abbildung 3-2: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose bei malignen Melanomen (ICD-10 C43), nach Geschlecht, in Deutschland 2017–2018  
Quelle: [7]

### Prävalenz der malignen Melanome 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 (Tabelle 3-2).

Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an einem malignen Melanom erkrankt waren. Eine Prognose des RKI für das Jahr 2022 liegt für die 5-Jahres-Prävalenz im Gegensatz zur Inzidenz nicht vor [7].

*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 sowie der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2023 bis 2028 erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurden die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenz- bzw. 5-Jahres-Prävalenzraten für diesen Zeitraum geschätzt. Danach wurden diese Raten mit der vom Statistischen Bundesamt (Destatis) vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert.

### Prognose der Inzidenz und Prävalenz der malignen Melanome in Deutschland

Für Männer sowie für Frauen wurden die rohen Inzidenzraten für die Jahre 2015 bis 2019 und 2022 und die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2015 bis 2019 mittels linearer Regressionsgleichungen auf die Jahre 2023 bis 2028 extrapoliert. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des ZfKD ab dem Jahr 2015 verwendet (Tabelle 3-2). Für die rohe Inzidenzrate wurde in die Regressionsgleichung auch die Prognose des RKI für 2022 einbezogen, für die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate lag keine Prognose vor [7]. Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe Inzidenzrate bzw. die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe Inzidenzrate für Männer:  $y = 0,6714x - 1325,1$ ; ( $R^2 = 0,7112$ )

Rohe Inzidenzrate für Frauen:  $y = -0,0016x + 29,622$ ; ( $R^2 = 0,00004$ )

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Männer:  $y = 0,48x - 846,26$ ; ( $R^2 = 0,9071$ )

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen:  $y = -0,28x + 638,42$ ; ( $R^2 = 0,5799$ )

Die oben genannten Regressionen weisen mit Ausnahme bei der rohen Inzidenzrate für Frauen jeweils ein gutes bis sehr gutes Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) auf. So werden zwischen rund 58 % und 91 % der Varianz durch die Regressionsgleichung erklärt. Das sehr geringe Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) der Regression bei der rohen Inzidenzrate für Frauen wurde jedoch

bewusst in Kauf genommen, um einen Anhaltspunkt für die Entwicklung der Inzidenz bei den Frauen zu erhalten, wenn auch mit höherer Unsicherheit als bei den Männern.

Auf Basis dieser Gleichungen wurden die in Tabelle 3-3 aufgeführten rohen Raten für Frauen und Männer erhalten. Hierbei stellt die lineare Extrapolation eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass die angenommene Steigung zu hoch oder zu niedrig ist.

Zur Schätzung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2023 bis 2028 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der von Destatis vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Hierzu wurde die Bevölkerungsvorausberechnung bei moderatem Wanderungssaldo der ersten mittelfristigen Bevölkerungsvorausberechnung von Destatis nach dem Corona-Jahr 2020 herangezogen [32]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Prognose der Inzidenz und Prävalenz der malignen Melanome für die Jahre 2023 bis 2028

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Vorausberechnete Einwohnerzahl bei moderatem Wanderungssaldo [32]</b>						
Frauen	42.096.900	42.069.800	42.033.500	41.982.200	41.922.200	41.854.100
Männer	40.992.300	40.959.400	40.917.200	40.869.500	40.812.300	40.746.300
<b>Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>						
Frauen	26,4	26,4	26,4	26,4	26,4	26,4
Männer	33,1	33,8	34,5	35,2	35,8	36,5
<b>Inzidenz, Fallzahlen</b>						
Frauen	11.107	11.100	11.089	11.075	11.059	11.040
Männer	13.586	13.850	14.110	14.368	14.622	14.872
Gesamt	24.693	24.949	25.200	25.443	25.681	25.912
<b>5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>						
Frauen	117,0	116,7	116,4	116,1	115,9	115,6
Männer	124,8	125,3	125,7	126,2	126,7	127,2
<b>5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen</b>						
Frauen	49.245	49.095	48.935	48.758	48.571	48.375
Männer	51.150	51.306	51.449	51.585	51.709	51.821
Gesamt	100.395	100.401	100.385	100.344	100.280	100.196

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf [7, 31, 32]

Laut der Prognose sind sehr leicht sinkende Zahlen jährlicher Neuerkrankungen an malignem Melanom bei Frauen zu erwarten: Von 11.107 zu erwartenden Neuerkrankungen im Jahr 2023 auf 11.040 im Jahr 2028. Bei Männern hingegen sind leicht steigende Zahlen an jährlichen Neuerkrankungen zu erwarten: Von 13.586 im Jahr 2023 auf 14.872 im Jahr 2028. Der Trend bei den Männern überwiegt denjenigen bei den Frauen, so dass insgesamt leicht steigende

Zahlen jährlicher Neuerkrankungen an malignem Melanom zu erwarten sind: Von 24.693 im Jahr 2023 auf 25.912 im Jahr 2028. Dieser unterschiedliche Trend bei der Inzidenz spiegelt sich in der Entwicklung der zu erwartenden Zahl lebender Personen zum Ende des angegebenen Jahres, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an einem malignen Melanom erkrankt waren (5-Jahres-Prävalenz): Hier sinkt die zu erwartende Zahl der Frauen von 49.245 im Jahr 2023 auf 48.375 im Jahr 2028, während die zu erwartende Zahl der Männer von 51.150 im Jahr 2023 auf 51.821 im Jahr 2028 steigt. Der Trend der 5-Jahres-Prävalenz bei den Männern überwiegt denjenigen bei den Frauen jedoch nicht, so dass die Zahl der zu erwartenden Personen nahezu gleich bleibt (insgesamt 100.395 im Jahr 2023 und 100.196 im Jahr 2028) (Tabelle 3-3).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Nivolumab	ca. 1.850 – 2.630	ca. 1.620 – 2.310
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 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.*

Gemäß Spruchpraxis des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Pembrolizumab im identischen Anwendungsgebiet beträgt die Anzahl der GKV-Patienten ab

12 Jahren in adjuvanter Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion ca. 1.620 – 2.310 [33]. Da die Zahlen für die GKV-Zielpopulation auf dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) beruhen, werden für die gesamte Zielpopulation unabhängig vom Krankenversicherungsstatus die Zahlen aus dem Dossier des pU verwendet: ca. 1.850 – 2.630 Patienten [34].

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	erheblich	ca. 1.620 – 2.310
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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](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](http://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 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 zur Erhebung der epidemiologischen Daten wurde auf die Datenbanken des RKI und von Destatis zugegriffen.

### **Abschnitt 3.2.4**

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab im identischen Anwendungsgebiet.

### 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 Dokuments 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: August 2023; 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 25.08.2023.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Langversion 3.3 - Juli 2020, AWMF-Register-Nummer 032/024OL; 2020. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom\\_Version\\_3/LL\\_Melanom\\_Langversion\\_3.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf), aufgerufen am 02.09.2023.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM; Version 2023; Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification. Stand: 16.09.2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/klassifikationen/icd-10-gm/version2023/icd10gm2023syst-pdf\\_zip.html?nn=841246&cms\\_dlConfirm=true&cms\\_calledFromDoc=841246](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/klassifikationen/icd-10-gm/version2023/icd10gm2023syst-pdf_zip.html?nn=841246&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=841246), aufgerufen am 02.08.2023.
4. Sebastian G, Herrmann A. Klinik des primären Melanoms. In: Garbe C, Hrsg. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 105–26.
5. Anastassiou G, Bornfeld N. Therapie des Aderhautmelanoms. In: Garbe C, Hrsg. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 223–32.
6. Figl A, Hauschild A, Schadendorf D. Behandlung von Melanomen der Schleimhäute und Meningen. In: Garbe C, Hrsg. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 215–21.
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/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html), aufgerufen am 02.08.2023.

8. 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.
9. 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 of inflammation* 2017; 2017:3264217. doi: 10.1155/2017/3264217.
10. Riker AI. *Melanoma: A modern multidisciplinary approach*. Cham: Springer International Publishing 2018. doi: 10.1007/978-3-319-78310-9.
11. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499(7457):214–8. doi: 10.1038/nature12213.
12. 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.
13. 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.
14. Breitbart EW, Volkmer B, Voss S, Greinert R. Prävention von Hautkrebs. In: Garbe C, Hrsg. *Management des Melanoms*. Heidelberg: Springer; 2006. S. 83–95.
15. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; 66(2):201–11. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.016.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-516/2007-11-15-KFU-Hautkrebsscreening_BAnz.pdf), aufgerufen am 02.08.2023.
17. 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.
18. 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.
19. Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. *European journal of cancer* 2003; 39(18):2651–61. doi: 10.1016/j.ejca.2003.06.001.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. European Medicines Agency. Assessment report. OPDIVO; Nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0130; 20.07.2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>, aufgerufen am 08.09.2023.
26. Roche. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vemurafenib (Zelboraf®). Modul 3A: Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Stand: 17.02.2012; 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17\\_Modul3A\\_Vemurafenib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf), aufgerufen am 02.08.2023.
27. 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). *International Journal of Cancer* 2016; 139(12):2722–9. doi: 10.1002/ijc.30407.
28. Winge-Main A, Robsahm TE, Nyakas M, Festervoll G, Torkilseng E, Thybo S et al. Long-term outcomes of stage IIB-IV melanoma patients: nationwide data from Norway. *Future Oncol* 2023; 19(3):205–15. doi: 10.2217/fon-2022-0969.
29. Leeneman B, Franken MG, Coupé VMH, Hendriks MP, Kruit W, Plaisier PW et al. Stage-specific disease recurrence and survival in localized and regionally advanced cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45(5):825–31. doi: 10.1016/j.ejso.2019.01.225.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-302; Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion. Datum des Gesprächs: 27. Januar 2023; Niederschrift vom: 3.

- Mai 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-302 Nivolumab; 2023.
31. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage Prävalenz und Inzidenz, Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner, Deutschland 2010-2019; Datenstand: 13.09.2022. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage), aufgerufen am 12.06.2023.
  32. Destatis. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020. Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035. Stand: 30. September 2021. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2035-5124202219004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2035-5124202219004.pdf?__blob=publicationFile), aufgerufen am 02.08.2023.
  33. 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,  $\geq$  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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5826/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Melanom_D-846_BAnz.pdf), aufgerufen am 02.08.2023.
  34. MSD Sharp & Dohme. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 3A: Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Stand: 18.07.2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5957/2022\\_07\\_18\\_Modul3A\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5957/2022_07_18_Modul3A_Pembrolizumab.pdf), aufgerufen am 02.08.2023.

### 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 3-6 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.*

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

Tabelle 3-6: 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) <sup>1</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nivolumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	Zyklen: alle 2 Wochen  1 x 3 mg/kg parenteral oder 1 x 240 mg parenteral <sup>(2)</sup>	26	1
		Zyklen: alle 4 Wochen  1 x 6 mg/kg parenteral oder 1 x 480 mg parenteral <sup>(2)</sup>	13	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm</p> <p>(1) Die maximale Behandlungsdauer von Nivolumab ist in der Fachinformation mit einem Jahr angegeben [1]. Gemäß Spruchpraxis des G-BA werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet [2].</p> <p>(2) Die gewichtsbasierte Dosierung erfolgt für Jugendliche mit &lt; 50 kg KG. Jugendliche mit ≥ 50 kg KG und Erwachsene erhalten die Fixdosis.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Angaben zum Behandlungsmodus mit Nivolumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Nivolumab in der Monotherapie in Tabelle 3-6 entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von OPDIVO® im vorliegenden Anwendungsgebiet [1].

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Nivolumab je nach Therapieschema entweder einmal alle 2 Wochen in einer Dosierung von 3 mg pro kg Körpergewicht (KG) (Jugendliche ab 12 Jahren mit einem KG von < 50 kg) bzw. 240 mg (Jugendliche ab 12 Jahren mit einem KG von  $\geq 50$  kg KG und Erwachsene) oder einmal alle 4 Wochen in einer Dosierung von 6 mg pro kg KG (Jugendliche ab 12 Jahren mit einem KG von < 50 kg) bzw. 480 mg (Jugendliche mit einem Körpergewicht  $\geq 50$  kg KG und Erwachsene) 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 Dosisescalation 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 [3].

### **Angaben zum Behandlungsmodus mit beobachtendem Abwarten**

Das Vorgehen bei der ZVT beobachtendes Abwarten ist patientenindividuell unterschiedlich und kann nicht näher quantifiziert werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-7: 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) <sup>1</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Nivolumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	Zyklen: alle 2 Wochen  1 x 3 mg/kg parenteral <u>oder</u> 1 x 240 mg parenteral <sup>(2)</sup>	26
		Zyklen: alle 4 Wochen  1 x 6 mg/kg parenteral <u>oder</u> 1 x 480 mg parenteral <sup>(2)</sup>	13
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm</p> <p>(1) Die maximale Behandlungsdauer von Nivolumab ist in der Fachinformation mit einem Jahr angegeben [1]. Gemäß Spruchpraxis des G-BA werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet [2].</p> <p>(2) Die gewichtsbasierte Dosierung erfolgt für Jugendliche mit &lt; 50 kg KG. Jugendliche mit ≥50 kg KG und Erwachsene erhalten die Fixdosis.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>1</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nivolumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	26	<u>untere Spanne<sup>(2)</sup>:</u> 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)  <u>obere Spanne:</u> 240 mg (dafür 2 x 120 mg OPDIVO® DFL)	<u>untere Spanne<sup>(2)</sup>:</u> 4.160 mg (Nivolumab 26 DFL à 40 mg + Nivolumab 26 DFL à 120 mg)  <u>obere Spanne:</u> 6.240 mg (Nivolumab 52 DFL à 120 mg)

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)<sup>1</sup></b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Nivolumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	13	<u>untere Spanne<sup>(2)</sup></u> : 300 mg (1 x 6 mg/kg KG: entspricht 282,6 mg; dafür 3 x 100 mg OPDIVO® DFL)  <u>obere Spanne</u> : 480 mg (dafür 4 x 120 mg OPDIVO® DFL)	<u>untere Spanne<sup>(2)</sup></u> : 3.900 mg (Nivolumab 39 DFL à 100 mg)  <u>obere Spanne</u> : 6.240 mg (Nivolumab 52 DFL à 120 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
DFL = Durchstechflasche(n); G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm				
(1) Die maximale Behandlungsdauer von Nivolumab ist in der Fachinformation mit einem Jahr angegeben [1]. Gemäß Spruchpraxis des G-BA werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet [2].				
(2) Gemäß Spruchpraxis des G-BA wird für die Berechnung des Verbrauchs der gewichtsabhängig zu dosierenden unteren Spanne das Durchschnittsgewicht ohne Differenzierung in Abhängigkeit von der Erkrankung zugrunde gelegt. Entsprechend wird – basierend auf der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ [4] – ein Körpergewicht von 47,1 kg (Durchschnittsgewicht für 12-Jährige) für die untere Spanne angenommen.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 von Nivolumab waren die Angaben betreffend Dosierung und Anwendungsfrequenz in der Fachinformation 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 individuell auf Basis des Körpergewichts (KG) berechnete Dosierungen wurde unter Verwendung von Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund), die auf dem Mikrozensus 2017 basieren, der Durchschnittswert des Körpergewichts berechnet [4].

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 [5].

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab**

#### Untere Spanne:

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 – bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht 12-Jähriger in Deutschland von 47,1 kg [4] – 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 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.

#### Obere Spanne:

Nivolumab wird entsprechend den Angaben der Fachinformation von OPDIVO® bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht  $\geq$  50 kg und Erwachsenen 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 2 DFL zu 120 mg (alle 2 Wochen), bzw. 4 DFL zu 120 mg (alle 4 Wochen) einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient jeweils 52 DFL zu 120 mg (entspricht 6.240 mg Nivolumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

### Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von beobachtendem Abwarten

Das Vorgehen bei der ZVT beobachtendes Abwarten ist patientenindividuell unterschiedlich und kann nicht näher quantifiziert werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-9: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Nivolumab (OPDIVO®)	523,35 €; 40 mg; DFL	472,75 € [2,00 € <sup>(1)</sup> ; 48,60 € <sup>(2)</sup> ]
	1.291,47 €; 100 mg; DFL	1.167,96 € [2,00 € <sup>(1)</sup> ; 121,51 € <sup>(2)</sup> ]
	1.546,93 €; 120 mg; DFL	1.399,12 € [2,00 € <sup>(1)</sup> ; 145,81 € <sup>(2)</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
DFL = Durchstechflasche(n); GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mg = Milligramm; SGB = Sozialgesetzbuch		
(1) Rabatt nach § 130 SGB V		
(2) Rabatt nach § 130a SGB V		
Stand Lauer-Taxe®: 01.08.2023		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-9 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 01.08.2023 der Lauer-Taxe<sup>®</sup> entsprechend WEBAPO<sup>®</sup> InfoSystem) der ausgewählten Packungen [6]. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (01.08.2023) gültigen Mehrwertsteuer-Satzes von 19 %.

#### **Angaben zu den Kosten von Nivolumab**

Der Apothekenabgabepreis für Nivolumab (OPDIVO<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>. 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 Beobachtendem Abwarten**

Das Vorgehen bei der ZVT beobachtendes Abwarten ist patientenindividuell unterschiedlich und kann nicht näher quantifiziert werden.

Tabelle 3-10: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
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 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

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 [7].

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 so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (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.“ [7]

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 [7]

### 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 3-11 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nivolumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	entfällt	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

#### Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Nivolumab

Es werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung von Nivolumab gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige 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 [8–11].

**Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von beobachtendem Abwarten**

Für die ZVT beobachtendes Abwarten sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen patientenindividuell unterschiedlich.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nivolumab	entfällt
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für Nivolumab entfallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen [1].

Für die ZVT beobachtendes Abwarten können keine Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beziffert werden.

*Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Nivolumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nivolumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC 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 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung					

Detaillierte Darstellung der Berechnung siehe: [3]

### 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.

Der aktuelle Standard in der adjuvanter Therapie in den Tumorstadien IIB und IIC nach vollständiger Resektion ist beobachtendes Abwarten [12]. Interferone sind seit ihrer Marktrücknahme im Jahre 2021 aus der klinischen Versorgung praktisch verschwunden [12].

Mit Nivolumab und Pembrolizumab steht den Patienten nun seit kurzer Zeit die Möglichkeit einer immunonkologischen Behandlung zur Verfügung. Für Patienten im Anwendungsgebiet konnte mit Nivolumab ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des Rezidiv- und Fernmetastasenfreien Überlebens gegenüber dem aktuellen Therapiestandard beobachtendes Abwarten gezeigt werden (siehe Abschnitt 3.2.2 sowie Modul 4).

Aufgrund der Marktdynamik sind Aussagen über die Entwicklung der Versorgungsanteile von Nivolumab 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 des Einflusses dieser Faktoren beschreiben. Eine begründete und belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Nivolumab ist aus diesen Gründen noch nicht möglich. 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 antineoplastische 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.

Nachfolgende Gründe könnten bei einem Teil der Patienten in der Zielpopulation gegen eine Therapie mit Nivolumab sprechen:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Patientenpräferenz gegen eine Immuntherapie mit Nivolumab wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsprofils oder der regelmäßigen Infusionsgabe. Es wird aber aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation und des bekannten und gut behandelbaren Nebenwirkungsprofils davon ausgegangen, dass nur wenige Patienten aus diesen Gründen keine Therapie mit Nivolumab erhalten werden.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für beobachtendes Abwarten, alternative Therapieoptionen oder für den 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 Einschränkung keine Therapie mit Nivolumab erhalten werden. Daher wird die Patientenzahl nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

## Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab konnten bislang innerhalb der Zulassungsstudie CA209-76K gewonnen werden. In der Studie brachen 22,1 % der Patienten unter Nivolumab die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.6). Die Gesamtrate der Therapieabbrüche unter Nivolumab lag bei 39,5 %, wobei der häufigste Grund für das Beenden der Therapie Unverträglichkeit war (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1).

## Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgesetzte ZVT ist das beobachtende Abwarten. Es ist davon auszugehen, dass die Patientenpopulation derzeit mit einer engmaschigen Nachsorgestrategie im Sinne des beobachtenden Abwartens versorgt wird.

## Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Aufgrund der Dynamik in der adjuvanten Behandlung des malignen Melanoms im Stadium IIB/C sowie einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab im Anwendungsgebiet derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Versorgungsdaten 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 wurde die aktuelle Fachinformation von Nivolumab herangezogen (siehe Abschnitt 3.3.1). Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe<sup>®</sup> (Lauer-Taxe<sup>®</sup> online entsprechend WEBAPO<sup>®</sup> InfoSystem). Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“. 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.

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden den in Abschnitt 3.2 identifizierten Leitlinien, den Fachinformationen sowie dem Modul 4 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<sup>®</sup> 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2023; 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 25.08.2023.
2. 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,  $\geq 12$  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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9202/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Melanom_D-846_TrG.pdf), aufgerufen am 02.08.2023.
3. Bristol Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung; data on file. München; 2023.

4. 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=](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 28.06.2023.
5. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf), aufgerufen am 02.08.2023.
6. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe<sup>®</sup> Online 4.0. Preis- und Produktstand: 01.08.2023; 2023. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, aufgerufen am 10.08.2023.
7. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf), aufgerufen am 02.08.2023.
8. 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](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 02.08.2023.
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 - 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](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 02.08.2023.
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 - 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](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 02.08.2023.

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 - 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4103/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogen-laherparepvec_D-237_TrG.pdf), aufgerufen am 02.08.2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-302; Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion. Datum des Gesprächs: 27. Januar 2023; Niederschrift vom: 3. Mai 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-302 Nivolumab; 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 oder über 30 Minuten (adjuvantes Melanom, siehe Abschnitt 5.1)
	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
[...]	[...]
[...]	[...]
[...]	[...]

\*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*

[...]

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

[...]

Untypisches Ansprechen (z. B. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumorgröße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.

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**

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Behandlungsmodifikation</b>
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 <sup>a</sup>	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
<b>HINWEIS:</b> für RCC-Patienten, behandelt mit <b>OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib</b> , mit Leberenzym erhöhungen, siehe die Dosierungsrichtlinien nach dieser Tabelle	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

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

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

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

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

<sup>b</sup> Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

<sup>c</sup> 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 ( $\geq 65$  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  $> 1,5 \times$  bis  $3 \times$  die obere Normgrenze [ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> 3 \times$  ULN und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

### Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung (siehe Tabellen 1, 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  $\mu\text{m}$  verabreicht werden.

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

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Rückverfolgbarkeit

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

[...]

##### Immunvermittelte Nebenwirkungen

Wenn Nivolumab in Kombination angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformationen der anderen Arzneimittel der Kombinationstherapie. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Immunvermittelte Nebenwirkungen sind in der Kombination OPDIVO mit Cabozantinib vergleichbar häufig aufgetreten wie bei der Nivolumab-Monotherapie. Daher gilt die folgende Richtlinie bei immunvermittelten Nebenwirkungen für die OPDIVO-Komponente der Kombination, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. 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.

Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale und pulmonale Nebenwirkungen einschließlich Lungenembolie berichtet. Patienten sollten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydrierung erkennen lassen. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei lebensbedrohlichen oder schweren wiederauftretenden kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

#### *Immunvermittelte Pneumonitis*

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

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

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

#### *Immunvermittelte Kolitis*

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

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

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

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Beschwerden sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination

mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

#### *Immunvermittelte Hepatitis*

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

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

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

#### *Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung*

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

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

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

#### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

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

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Fatigue, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Bauchschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnetastasen 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 ( $\geq 10$  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  $\geq 6$  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 (E 421)  
 Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)  
 Polysorbat 80 (E 433)  
 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 °C bis 8 °C	Aufbewahrung bei Raumtemperatur ( $\leq 25$ °C) und Raumbelichtung
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 °C bis 8 °C oder 8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung) bei Raumtemperatur ( $\leq 25$  °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 °C und bei Raumbeleuchtung gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

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.“ [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.

### **3.4.2 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 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 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 (Post authorisation efficacy study = PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als neoadjuvante Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten der finalen OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209816 vorlegen.	Bis 30. Juni 2025
4. 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- $\geq 1$ -%-Population vorlegen.	Bis 31. Dezember 2027

Beschreibung	Fällig am
5. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten aus der ersten Interims-OS-Analyse der Phase-III-Studie CA20976K vorlegen.	Bis 31. März 2029
OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PAES = Post Authorisation Efficacy Study; PD-L1 = Programmed Death Ligand-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.

#### 3.4.4 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 EMA die Version 33.1 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 potenzielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität sowie Graft-versus-host disease (GvHD) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, sowie die Langzeitsicherheit bei Jugendlichen ab 12 Jahren aufgeführt.

Dabei blieben die Sicherheitsbedenken im Rahmen dieser Indikationserweiterung gleich.

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studien CA209-234 und CA184-557 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 CA184-557 ist vorgesehen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Ipilimumab, Nivolumab sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom zu beurteilen, die im Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR) eingeschlossen sind. Der finale Studienbericht dieser freiwilligen Sicherheitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation safety study, PASS) soll im 4. Quartal 2033 eingereicht werden.

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
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
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
GvHD nach allogener HSZT	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
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 ab 12 Jahren	Keine Routinemaßnahmen	Keine
GvHD = Graft-versus-host disease; HSZT = Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen		

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 pU 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: August 2023; 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 25.08.2023.
2. European Medicines Agency. EPAR - Product Information OPDIVO. Stand: September 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf), aufgerufen am 14.09.2023.
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/0130; 20.07.2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>, aufgerufen am 08.09.2023.

### **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 3-16 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 3-16 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 3-16: 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	<p>„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)</p> <p>„OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (S. 5, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p>	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-16, 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 3-16 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 3. 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: 3. 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: August 2023; 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 25.08.2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2023.pdf), aufgerufen am 10.08.2023.