Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 A

Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen

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

Stand: 10.07.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 4
Verzeichnis eigener Tabellen ... 5
Abkürzungsverzeichnis ... 7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 57
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 84
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ... 84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 103

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 37
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 49
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 61
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 63
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 64
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 68
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 74
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – entfällt 75
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) – entfällt 76
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 76

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resezierbaren Stadium III (17) 22

Abbildung 3-2: Therapieoptionen bei nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom gemäß NCCN-Leitlinie V3.2015. Übersetzung der Folie ME-E 1 von 6 (37). 24

Abbildung 3-3: Therapieoptionen bei nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom gemäß NCCN-Leitlinie V3.2015. Übersetzung der Folie ME-E 2 von 6 (37). 25

Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43 (AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2009-2010 (8) 27

Abbildung 3-5: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 1999-2010 (8) 29

Abbildung 3-6: Neuerkrankungen an malignem Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2003-2011. Quelle: GEKID (38) 31

Abbildung 3-7: Flussdiagramm zur Identifikation von Publikationen zur Resezierbarkeit bei malignem Melanom in Deutschland 54

Abbildung 3-8: Flussdiagramm zur Identifikation von Publikationen zu BRAF-Mutationen bei malignem Melanom 56

Verzeichnis eigener Tabellen

Seite

Tabelle 3-A: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms 17

Tabelle 3-B: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (AJCC-Stadien I bis IV) nach Geschlecht und Altersgruppen. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2004[1] 30

Tabelle 3-C: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008-2011, GEKID 32

Tabelle 3-D: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2016-2020, eigene Berechnung auf Basis der GEKID-Daten 33

Tabelle 3-E: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008-2014, RKI 33

Tabelle 3-F: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2016-2020, eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten 34

Tabelle 3-G: Gegenüberstellung der Varianten zur Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) bei Männern und Frauen zusammen für die Jahre 2016-2020, eigene Berechnungen auf Basis von GEKID- und RKI-Daten 34

Tabelle 3-H: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2010, RKI 35

Tabelle 3-I: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2016-2020, eigene Berechnung auf Basis von RKI-Daten 36

Tabelle 3-J: Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2011 auf Basis von GEKID-Daten 39

Tabelle 3-K: AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Daten für die Jahre 2002-2011 40

Tabelle 3-L: Nicht-Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom (SEER17) und Daten vom Tumorregister München (Jahre 1998-2012) 41

Tabelle 3-M: Herleitung der Anzahl von neu-diagnostizierten nicht resezierbaren Erwachsenen mit Melanom in Stadien III und IV 42

Tabelle 3-N: Sterbefälle im Jahr 2011 aufgrund von malignem Melanom 43

Tabelle 3-O: Abschätzung der Anzahl von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom, die nicht erst im Jahr 2011 erkrankt waren, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten) 44

Tabelle 3-P: Abschätzung der Anzahl der prävalenten therapienaiven Erwachsenen mit nicht resezierbarem Melanom in fortgeschrittenen Krankheitsstadien 47

Tabelle 3-Q: Berechnung der Zielpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt 48

Tabelle 3-R: Suche in PubMed: Resezierbarkeit bei malignem Melanom 52
Tabelle 3-S: Suche in PubMed: BRAF-Mutationen bei malignem Melanom 55
Tabelle 3-T: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen 71
Tabelle 3-U: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab 80
Tabelle 3-V: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan laut EPAR (9).... 99

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
BRAF+	BRAF-V600-Mutation-positiv
BRAFwt	BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp)
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CKIT	Tyrosinkinase KIT
CT	Computertomografie
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Datenkontrollkomitee
DTIC	Dacarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
entspr.	entspricht/entsprechend
EPAR	European Public Assessment Report
EURD-Liste	List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)
e.V.	Eingetragener Verein

Abkürzung	**Bedeutung**
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe, deutsche Fassung (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, German Modification)
i.d.R.	in der Regel
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH
i.S.d.	im Sinn der(s)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KKG	Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister e.V.
LDH	Lactatdehydrogenase
mMEL	Malignes Melanom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
p	Wahrscheinlichkeit (probability)
p_o	Obere Grenze des 95 %-KI der Wahrscheinlichkeit p
p_u	Untere Grenze des 95 %-KI der Wahrscheinlichkeit p
PAES	Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation Efficacy Study)
PD-1	Programmed death-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PD-L2	Programmed death-ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)

Abkürzung	**Bedeutung**
PK	Populations-Pharmakokinetik
PSUR	Periodic Safety Update Report
pT	Primärtumor
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
s.	siehe
s.u.	siehe unten
SEER 17	Surveillance Epidemiology and End Results 17
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM-Klassifikation	Klassifikation von malignen Tumoren nach: Tumor, Nodulus, Metastase
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
ULN	Oberer Normalwert (upper limit of normal)
UV	Ultraviolettstrahlung
v.a	vor allem
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z.B.	zum Beispiel
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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch vom 13.11.2014 für Nivolumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt (1):

a) Therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten:

   Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist: Vemurafenib

   Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist: Dacarbazin oder Ipilimumab

b) Vorbehandelte Patienten:

   Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

Bristol-Myers Squibb (B-MS) folgt der Festlegung der Geschäftsstelle des G-BA zur ZVT für den Nachweis des medizinischen, patientenrelevanten Zusatznutzens von Nivolumab, weist allerdings darauf hin, dass sich nach Ansicht von B-MS bei therapienaiven Patienten Ipilimumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus als ZVT qualifiziert sowie Dabrafenib bei Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist.

Für vorbehandelte Patienten kommen nach Ansicht von B-MS als „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie“ Ipilimumab, BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib oder Dabrafenib, im Folgenden entsprechend der Definition des G-BA ausgeführt am Beispiel Vemurafenib) sowie im Rahmen eines nachgelagerten Therapieversuches Dacarbazin (DTIC) aufgrund folgender Abwägungen in Frage:

- Die S3-Leitlinie empfiehlt bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren den alternativen bzw. sequentiellen Einsatz einer Immuntherapie bzw. eines BRAF-Inhibitors patientenindividuell entsprechend der Tumorlast und Progressions-geschwindigkeit (2).

- In der klinischen Routine ist davon auszugehen, dass seit den Zulassungen von Ipilimumab und den BRAF-Inhibitoren ab 2011 bzw. 2012 bei therapienaiven Patienten vorrangig diese Substanzen unter Beachtung des BRAF-Mutationsstatus eingesetzt werden.

- Die in der S3-Leitlinie aufgeführten Chemotherapien werden vermutlich weiterhin, wenn auch dann vornehmlich erst im Rahmen eines nachgelagerten Therapieversuches, eingesetzt. Die S3-Leitlinie Malignes Melanom nennt als Therapieoptionen im vorbehandelten, fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Stadium neben

der Monochemotherapie mit DTIC weitere Chemotherapieregime, die aber in Deutschland nicht zugelassen sind (2).

- Best Supportive Care, d.h. alle Therapien, die Patienten erhalten können, wenn für sie keine antineoplastischen Therapien mehr infrage kommen, sind nach Ausführung des G-BA nicht als ZVT im Anwendungsgebiet zu berücksichtigen (1).

Zusammenfassend wird von B-MS jeweils folgende ZVT gemäß Festlegung des G-BA für den Nachweis des medizinischen, patientenrelevanten Zusatznutzens von Nivolumab in Modul 4 A herangezogen:

Fragestellung A1

Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Tumor: ZVT Vemurafenib.

Fragestellung A2

Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Tumor: Zur Ableitung des Zusatznutzens wählt B-MS DTIC als ZVT aus (Fragestellung A2-1). Gleichwohl werden die Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Abschnitt 3.3 auch für Ipilimumab dargestellt, sowie sämtliche Studienergebnisse des bereits vorliegenden Datenschnitts zum progressionsfreien Überleben (PFS) in Modul 4 A (Vergleich A2-2).

Fragestellung A3

Vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie, nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus – spezifiziert als Ipilimumab, Vemurafenib oder DTIC – und der jeweiligen Vortherapie.

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 13.11.2014 hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2014-B-094) in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin zur Bestimmung der ZVT stattgefunden (1).

Die Geschäftsstelle hat erläutert, warum auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA (3) im Anwendungsgebiet bei nicht vorbehandelten Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, als ZVT Vemurafenib, bei nicht vorbehandelten Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, als ZVT DTIC oder Ipilimumab, sowie bei vorbehandelten Patienten als ZVT eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie im Anwendungsgebiet bestimmt wurde (1).

B-MS folgt den Festlegungen der Geschäftsstelle des G-BA zur ZVT für den Nachweis des medizinischen, patientenrelevanten Zusatznutzens von Nivolumab (Abschnitt 3.1.1).

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 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, da ein Beratungsgespräch stattgefunden hat, eine ZVT vom G-BA festgelegt wurde (1) und B-MS keine andere ZVT gewählt hat (Abschnitt 3.1.1).

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.

Da ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2014-B-094) stattgefunden hat und im vorliegenden Dossier keine Abweichung von der vom G-BA bestimmten ZVT erfolgt, war zusätzlich zur Beratungsanfrage und zur Niederschrift des Beratungsgesprächs (1, 3) keine gesonderte Recherche weiterer Informationen erforderlich. Für die Beratungsanfrage wurden zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet eine systematische Leitlinienrecherche sowie eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichten durchgeführt.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-094 Nivolumab zur Behandlung des malignes Melanoms Beratungsanforderung 2014-B-095 Nivolumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. 02.02.2015.
2. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Version 1.1. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. Stand: Februar 2013.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßgen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2014-B-094 Nivolumab. Stand: Oktober 2014.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Ursachen der Entstehung des malignen Melanoms und natürlicher Krankheitsverlauf

Das maligne Melanom (mMEL) ist ein bösartiger Tumor, der durch Entartung von melanozytären Zellen (Pigmentzellen der Haut) entsteht. Die ICD-10-GM Kodierung lautet: C43 Bösartiges Melanom der Haut (1). Die Tumoren entwickeln sich primär an der Haut (2), selten am Auge (3) und an den Hirn- und Schleimhäuten (4).

Das maligne Melanom ist wegen seiner hohen genetischen Heterogenität (5) prognostisch ungünstig und als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten (6): Patienten im fortgeschrittenen Stadium hatten insbesondere vor Zulassung der neuen Substanzen ab 2011 eine schlechte Prognose mit einem 1-Jahres-Überleben von nur etwa 25 % (7).

Anders als viele andere onkologische Erkrankungen in Deutschland betrifft das maligne Melanom auch jüngere Patienten (8), s. auch Abschnitt 3.2.3).

Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms sind einerseits genetische Faktoren (5 − 10 % der malignen Melanome treten in vorbelasteten Familien auf), andererseits konstitutionelle Faktoren wie hellhäutiger Hauttyp sowie Nävi, d.h. gutartige Pigmentflecken, in großer Anzahl. Intensive ultraviolette (UV) Strahlung ist der wichtigste ätiologische Faktor für die Entstehung des Melanoms (9).

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

Durch ein flächendeckendes Hautkrebsscreening kann die Diagnose ggf. zu einem Zeitpunkt erfolgen, zu dem noch keine Metastasierung erfolgt bzw. das Metastasierungsrisiko gering ist und aufgrund der guten Therapiemöglichkeiten in frühen Stadien die Morbidität und Mortalität reduziert werden (10, 11). In Deutschland wird seit Juli 2008 für alle gesetzlich Versicherten ab dem 35. Lebensjahr zweijährlich ein Hautkrebsscreening angeboten (12).

Klassifizierung des malignen Melanoms

Entsprechend der WHO-Klassifikation werden vier Subtypen des kutanen malignen Melanoms unterschieden: das superfiziell spreitende Melanom, das noduläre Melanom, das Lentigo-maligna-Melanom und das akral-lentiginöse Melanom. Darüber hinaus finden sich Mischformen und nicht klassifizierbare andere Formen des Melanoms (13).

Tumordicke, Tumorulzeration, Mitoserate und Ausmaß der Metastasierung sind prognostische Faktoren für den Verlauf der Erkrankung (14-16), die in die Stadieneinteilung von malignen Melanomen (TNM-Klassifikation) und darauf basierend auch in die international akzeptierte Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eingang gefunden haben. In Tabelle 3-A ist die aktuelle AJCC-Klassifikation in der Version von 2009 nach Balch et al. 2009 (14) dargestellt, wie sie auch in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie "Malignes Melanom" aufgeführt ist (17).

Tabelle 3-A: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Stadium	**Primärtumor (pT)**	**Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)**	**Fernmetastasen (M)**
0	In-situ-Tumoren	keine	keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate / mm^2 ≥ 1	keine	keine
	1,01 − 2,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIA	1,01 − 2,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	2,01 − 4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIB	2,01 − 4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
IIIA	jede Tumordicke, keine Ulzeration	mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	keine
IIIB	jede Tumordicke mit Ulzeration	mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	keine, aber Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen	keine
IIIC	jede Tumordicke mit Ulzeration	bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	keine
	jede Tumordicke ± Ulzeration	4 oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit	keine

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
		regionären Lymphknotenmetastasen	
IV			Fernmetastasen
Quelle: AWMF et al. 2013 (17)als deutsche Übersetzung der AJCC-Klassifikation von 2009 (14)			

Stadium III bildet eine heterogene Patientengruppe ab und wird in Abhängigkeit vom Vorliegen von Ulzerationen und dem Ausmaß der lokoregionären Metastasierung im Bereich der Lymphknoten und der Haut in die Stadien IIIA, IIIB und IIIC unterteilt (Tabelle 3-A). Ulzerierte Melanome zeichnen sich hierbei durch ein größeres Metastasierungsrisiko aus (15).

Bis einschließlich Stadium III sind alle Stadien des Melanoms dadurch gekennzeichnet, dass keine Fernmetastasen festgestellt wurden (M0). Stadium IV ist allein durch die Fernmetastasierung des Tumors gekennzeichnet (M1). Nach den Vorgaben des AJCC wird bei Fernmetastasen wegen der schlechten Prognose auf eine weitere Unterteilung des Stadiums IV verzichtet, allerdings werden entsprechend der M-Klassifikation folgende Kategorien gemäß der Lokalisation der Metastasen und den Serumwerten der Lactatdehydrogenase (LDH) unterschieden: M1a bei Fernmetastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten, M1b bei Lungenmetastasen und M1c bei jeder/allen Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder bei Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der LDH.

Für die Population, die der Datenbank der AJCC zur Analyse von Prognosefaktoren zugrunde liegt, wurden Überlebensraten für die verschiedenen Stadien berechnet (14). Die 10-Jahres-Überlebensrate fällt von Stadium IA bis Stadium IIC von 93 % auf 39 %. Die 5-Jahres-Überlebensraten für die Stadien IIIA, IIIB und IIIC betragen 78 %, 59 % bzw. 40 %. Hinsichtlich der 1-Jahres-Überlebensrate haben Patienten mit bereits metastasierter Erkrankung im Stadium M1a die bessere Prognose, während Patienten im Stadium M1c die schlechteste Prognose aufweisen. Die 1-Jahres-Überlebensrate bei 7972 Patienten im Stadium IV betrug 62 % in der Kategorie M1a, 53 % in der Kategorie M1b und 33 % in der Kategorie M1c (14). Eine Metaanalyse ermittelte für Patienten im Stadium IV eine 1-Jahres-Überlebensrate von 25 % (7). Die Überlebensunterschiede zwischen den verschiedenen M-Kategorien des Stadiums VI werden häufig als Stratifizierungsmerkmal in klinischen Studien verwendet (14).

Weitere Prognosefaktoren sind Geschlecht und Alter: Frauen weisen eine bessere Prognose auf als Männer, wobei dieser Unterschied im Alter über 60 Jahre abnimmt, und jüngere Patienten haben eine bessere Prognose als ältere Patienten (14). Ferner hat sich auch der LDH-Spiegel im Serum – bei dessen Erhöhung im Stadium IV stets eine Einstufung in den Schweregrad M1c erfolgt (14) – als Prognosefaktor erwiesen. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten betrugen im gesamten Stadium IV bei normalem LDH-Spiegel 65 % bzw. 40 % Prozent, bei erhöhten LDH-Werten 32 % bzw. 18 % (14).

Charakterisierung der Zielpopulation

Nivolumab ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) malignen Melanoms bei Erwachsenen (18).

Definition des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms

Das Anwendungsgebiet des „fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms“ lässt sich durch die AJCC-Stadienklassifikation nicht eindeutig beschreiben, da es sowohl eine therapeutische Komponente (nicht resezierbar) als auch eine Komponente der Klassifizierung nach dem TNM-Schema (metastasiert) erfasst, während die AJCC-Klassifikation ausschließlich das TNM-Schema berücksichtigt.

Beim „fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom“ handelt es sich also um eine klinisch-therapeutische Definition, die den Therapieempfehlungen der Leitlinien entspricht: Während für Patienten mit malignen Melanomen in allen Stadien das primäre therapeutische Ziel eine R0-Resektion im Sinne eines kurativen Ansatzes ist, sind gemäß den Leitlinien systemische Therapien indiziert, wenn im Stadium III (nachgewiesene Mikrometastasen) oder IV (nachgewiesene Fernmetastasen) keine R0-Resektion mehr möglich ist (17).

Bei diesen Patienten handelt es sich dann um Patienten mit „fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom“, im Folgenden verkürzt als „fortgeschrittenes Melanom“ bezeichnet.

Der G-BA hat in seinen Beschlüssen zu Vemurafenib (19, 20) und Ipilimumab (21) kommentiert, dass auch bei Patienten in früheren Krankheitsstadien (Stadium I oder II) Tumore nicht resezierbar sein könnten. B-MS stimmt zu, dass dies in Einzelfällen möglich ist, allerdings ist diese Konstellation im klinischen Alltag eher selten und erfordert eine individuelle Entscheidung hinsichtlich des therapeutischen Ansatzes. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem die Krankheitsstadien I und II explizit nicht, da diese Stadien nicht als „fortgeschritten“ anzusehen sind. Diese Definition entspricht auch dem Vorgehen des IQWiG an anderer Stelle: Aus dem Abschlussbericht zu PET und PET/CT geht hervor, dass maligne Melanome ohne Einschränkungen bzgl. ihrer Resezierbarkeit nach einem „niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium I und II)“ und einem „fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium III und IV)“ differenziert dargestellt werden (22). Patienten in „niedrigem Ausbreitungsstadium“ (AJCC-Stadium I und II) werden daher nicht als Teil der Zielpopulation betrachtet, da es sich bei ihnen nicht um Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung handelt.

Innerhalb der Zielpopulation des „fortgeschrittenen Melanoms“ ist entsprechend der Definition der ZVT durch den G-BA 1.) der Status der Vorbehandlung sowie 2.) der BRAF-V600-Mutationsstatus bei therapienaiven Patienten relevant. Dies wird im Folgenden ausgeführt.

1. Status der Vorbehandlung

Therapienaive Patienten

Laut Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sind nur diejenigen Patienten als therapienaiv (nicht vorbehandelt) anzusehen, die zuvor keine systemische Therapie im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben (23).

Dieser Definition folgt B-MS. Die Zielpopulation der therapienaiven Patienten umfasst somit:

- Patienten, bei denen in einem früheren Stadium der Erkrankung (Stadium I oder II) bereits eine Behandlung des Melanoms erfolgte, bei denen die Erkrankung jedoch zwischenzeitlich fortgeschritten ist und das fortgeschrittene Stadium III oder IV erreicht haben.

- Patienten, die bei der Erstdiagnose des Melanoms bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung erreicht haben.

Vorbehandelte Patienten

Die Definition der vorbehandelten Patienten ergibt sich komplementär aus der Definition der therapienaiven: Zu den vorbehandelten Patienten gehören alle, bei denen bereits mindestens eine systemische antineoplastische Therapie im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms durchgeführt wurde und der Tumor nicht ansprach oder nach dieser Behandlung progredient wurde.

2. BRAF-V600-Mutation

Die therapeutische Relevanz einer sogenannten BRAF-Mutation – d.h. einer Mutation einer Proteinkinase im zellulären Signalweg, die in gesunden Zellen das normale Wachstum und Überleben der Zelle reguliert (für Details s. Modul 2) – ist v.a. darin begründet, dass seit 2011 spezifische BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib) zugelassen sind, die das unkontrollierte Zellwachstum von Tumoren, die eine BRAF-Mutation aufweisen, unterbinden können (24, 25) und deren Einsatz bei Nachweis der Mutation in Abhängigkeit von der Tumorlast und der Progressionsgeschwindigkeit empfohlen ist (17). D.h. die Berücksichtigung einer BRAF-Mutation ist v.a. zur Festlegung der Therapie bzw. einer möglichen Therapiesequenz von klinischer Bedeutung.

Für Nivolumab ist aufgrund seines Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifier keine Interaktion mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-Mutation absehbar. Ferner geben die bisher vorliegenden Ergebnisse keinen Hinweis darauf, dass das Vorhandensein oder Fehlen einer BRAF-V600-Mutation das Behandlungsergebnis der Nivolumab-Anwendung klinisch relevant beeinflusst (s. Diskussion in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1).

Es wird geschätzt, dass bei 30 bis 70 % der Melanome eine BRAF-Mutation zu finden ist (26), wobei im Folgenden entsprechend der Spruchpraxis des G-BA von 46 % ausgegangen wird (27).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Vor Zulassung der neuen Substanzen im Jahr 2011 hatten Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine sehr schlechte Prognose: Das 1-Jahres-Überleben lag bei etwa 25 % (7). Zugelassene Substanzen, die einen Nachweis auf ein verbessertes Überleben gezeigt hatten, waren nicht verfügbar. Patienten wurde primär der Einschluss in klinische Studien empfohlen (17).

Bereits 2011 hat die Zulassung des Anti-CTLA-4-Antikörpers Ipilimumab hat die Behandlung des malignen Melanoms nachhaltig verändert und gab Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erstmalig die Chance auf Langzeitüberleben (28). Für Patienten mit positiver BRAF-Mutation stehen seit 2012 bzw. 2013 zudem die zielgerichteten BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib zur Verfügung.

Für viele Patienten konnte jedoch auch mit den zugelassenen innovativen Therapien noch kein lang anhaltendes Therapieansprechen und Langzeitüberleben bei akzeptablen Nebenwirkungen und bei Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Durch die Einführung von Nivolumab können bestehende Versorgungslücken sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus geschlossen werden. So stellen beispielsweise die signifikante Verbesserung des 1-Jahres-Gesamtüberlebens und der Verträglichkeit gegenüber DTIC, des progressionsfreien Überlebens und der Verträglichkeit gegenüber Ipilimumab, sowie der Verträglichkeit gegenüber Vemurafenib bei therapienaiven Patienten eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung dar (s. Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3). Ferner ergänzt Nivolumab die therapeutischen Optionen bei vorbehandelten Patienten, bei denen Nivolumab ebenfalls zu einer Verbesserung der Mortalität und Verträglichkeit beitragen kann.

Therapeutische Optionen im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms

Kann im Stadium IV keine R0-Resektion durchgeführt werden, besteht gemäß Leitlinien die Indikation zur systemischen Therapie. In Untergruppen von Patienten im Stadium III mit ausgeprägter lokoregionärer Metastasierung, die eine R0-Resektion unmöglich macht, kann ebenfalls ein systemischer antineoplastischer Ansatz notwendig sein. Diese Patienten werden nach Aussage von Experten analog zu den Empfehlungen für das fernmetastasierte Stadium IV behandelt (Abbildung 3-1) (17). Abbildung 3-1 zeigt den bei fortgeschrittenem Melanom empfohlenen Algorithmus zur medikamentösen Therapie, wenn eine R0-Resektion nicht mehr möglich ist. Die derzeit gültige Leitlinie zum malignen Melanom spiegelt den Stand Februar

2013 wider und berücksichtigt demnach noch nicht die aktuellen Entwicklungen der Zulassung.

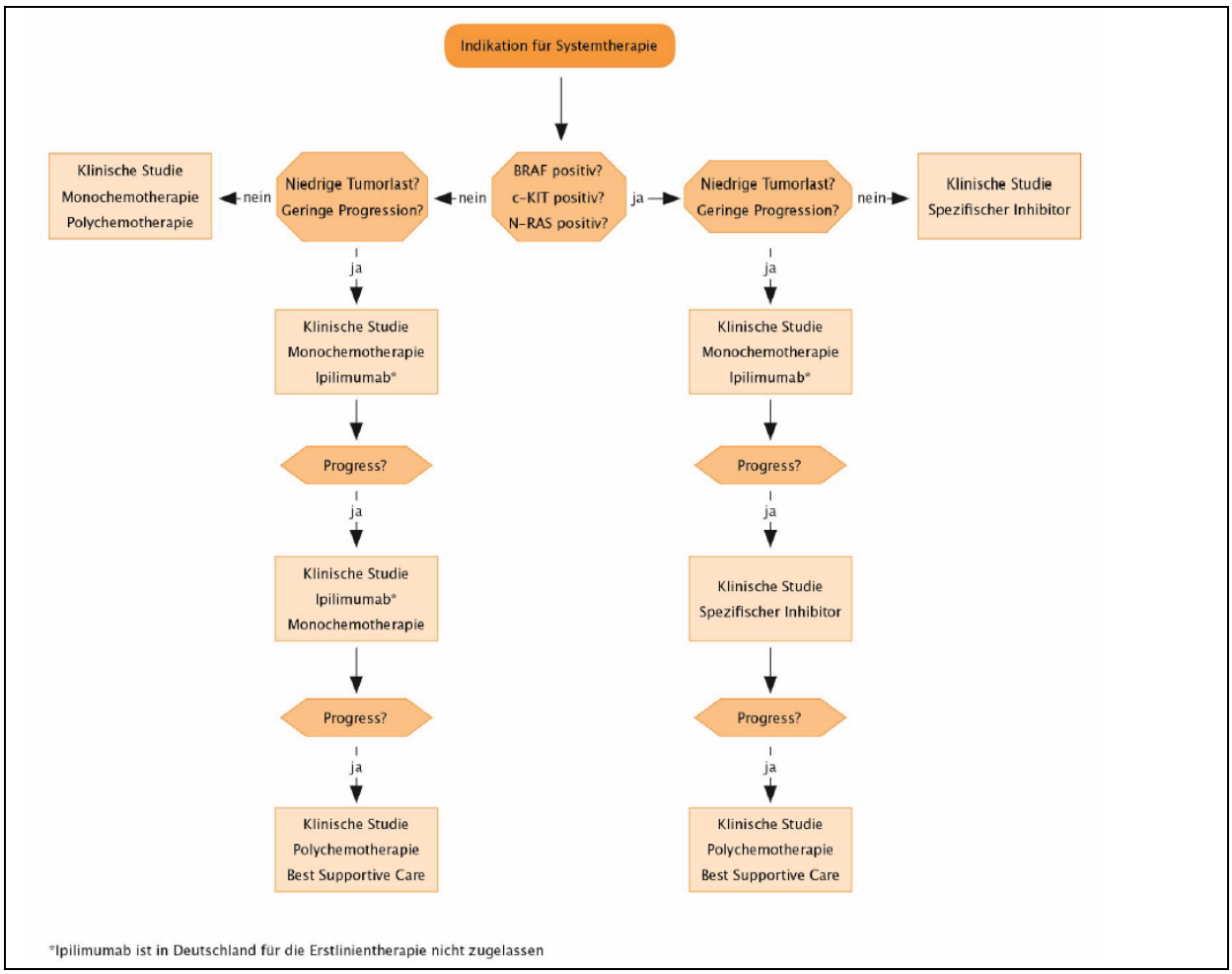

Abbildung 3-1: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resezierbaren Stadium III (17)

Wie der Algorithmus verdeutlicht, soll die Therapieentscheidung bzw. die Entscheidung zur Therapiesequenz von der klinischen Beurteilung der Tumorlast und der Progression geleitet werden. Zudem sollten molekulare Tumorsubtypen berücksichtigt werden. Der Einschluss in klinische Studien mit experimentellen Substanzen soll stets geprüft werden. Bei allen Systemtherapien sind die Vor- und Nachteile, insbesondere hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Substanzen, patientenindividuell abzuwägen (17).

Die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab soll nach Angaben der S3-Leitlinie unabhängig vom Mutationsstatus in Erwägung gezogen werden. Hier ist zu bemerken, dass zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung Ipilimumab für die Erstlinientherapie nicht zugelassen war (17), was sich allerdings in der Zwischenzeit geändert hat. Ipilimumab zeigt bei Einsatz als Erstlinientherapie im Rahmen der zugelassenen Monotherapie 1-Jahres-Überlebensraten

von 49,3 bis 59,5 % (29), was gegenüber einer alleinigen Therapie mit DTIC eine patientenrelevante Verbesserung darstellt (s.u.).

Darüber hinaus stehen bei Patienten mit einem BRAF-V600-positiven Melanom zusätzliche therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Die Therapie mit einem BRAF-Inhibitor soll durchgeführt werden, als zugelassene Substanzen werden Vemurafenib und Dabrafenib genannt. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt laut Kaplan-Meier-Schätzung bei einer Therapie mit Vemurafenib 58 % (30) und bei Dabrafenib rund 70 % (31).

Die BRAF-Inhibitoren wirken hochspezifisch nur auf Zellen mit aktivierender BRAF-V600-Mutation (26), weshalb sie ausschließlich Patienten mit entsprechender Mutation zur Verfügung stehen. Das bedeutet, dass BRAF-Inhibitoren bei über der Hälfte der Patienten mit Melanom keine Therapieoption darstellen. Eine gezielte molekulare Therapie ist, zumindest nach Maßgabe des Wirkmechanismus, bei CKIT-Mutation mit Imatinib möglich (17, 32). Imatinib ist allerdings für diese Anwendung nicht zugelassen.

Für Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom werden in den Leitlinien ferner verschiedene Chemotherapieregimes genannt, wobei die Monotherapie mit DTIC als bisherige Standardtherapie gilt. Nachrangig erwähnt werden verschiedene Polychemotherapien, die höhere Ansprechraten verglichen zur Monochemotherapie zeigen, jedoch kein signifikant längeres Gesamtüberleben bei deutlich erhöhter Toxizität aufweisen. Die verfügbaren chemotherapeutischen Therapieoptionen weisen in ihrer Einsetzbarkeit und in ihrer Wirksamkeit Limitationen auf (17, 32). So führt die gültige S3-Leitlinie aus, dass DTIC bisher am häufigsten verwendet wird, allerdings mit nur geringen Ansprechraten (5-12 %) und ohne Nachweise einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. DTIC kann folglich angeboten werden, ist aber ausdrücklich nur mit Empfehlungsgrad 0 ausgewiesen („Empfehlung offen“) (17). Das mediane Gesamtüberleben liegt unter DTIC-Therapie bei nur 4,5 bis 6 Monaten (33-35) und nach einem Jahr leben noch zwischen 20 und 40 % der Patienten (29, 36). Auch in der Beschlussfassung des G-BA zu Vemurafenib wird bestätigt, dass es sich bei DTIC um eine Therapie handelt, für die bislang keine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte (19).

In der NCCN-Leitlinie (V3.2015) werden bei BRAF-V600-Mutation-negativen Tumoren (Wildtyp) nur Ipilimumab und Nivolumab als zu bevorzugende Therapie in der Kategorie 1 (einstimmiger NCCN-Konsensusentscheid auf Basis hochwertiger Evidenz) genannt (Abbildung 3-2) (37). Bei BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren werden Ipilimumab und Nivolumab sowie die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib als auch die Kombination von Dabrafenib und Trametinib als zu bevorzugende Therapie in der Kategorie 1 genannt (Abbildung 3-3) (37).

Nivolumab kann durch die gezeigte signifikant verbesserte Mortalität bei verbesserter Verträglichkeit bestehende Versorgungslücken sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten schließen.

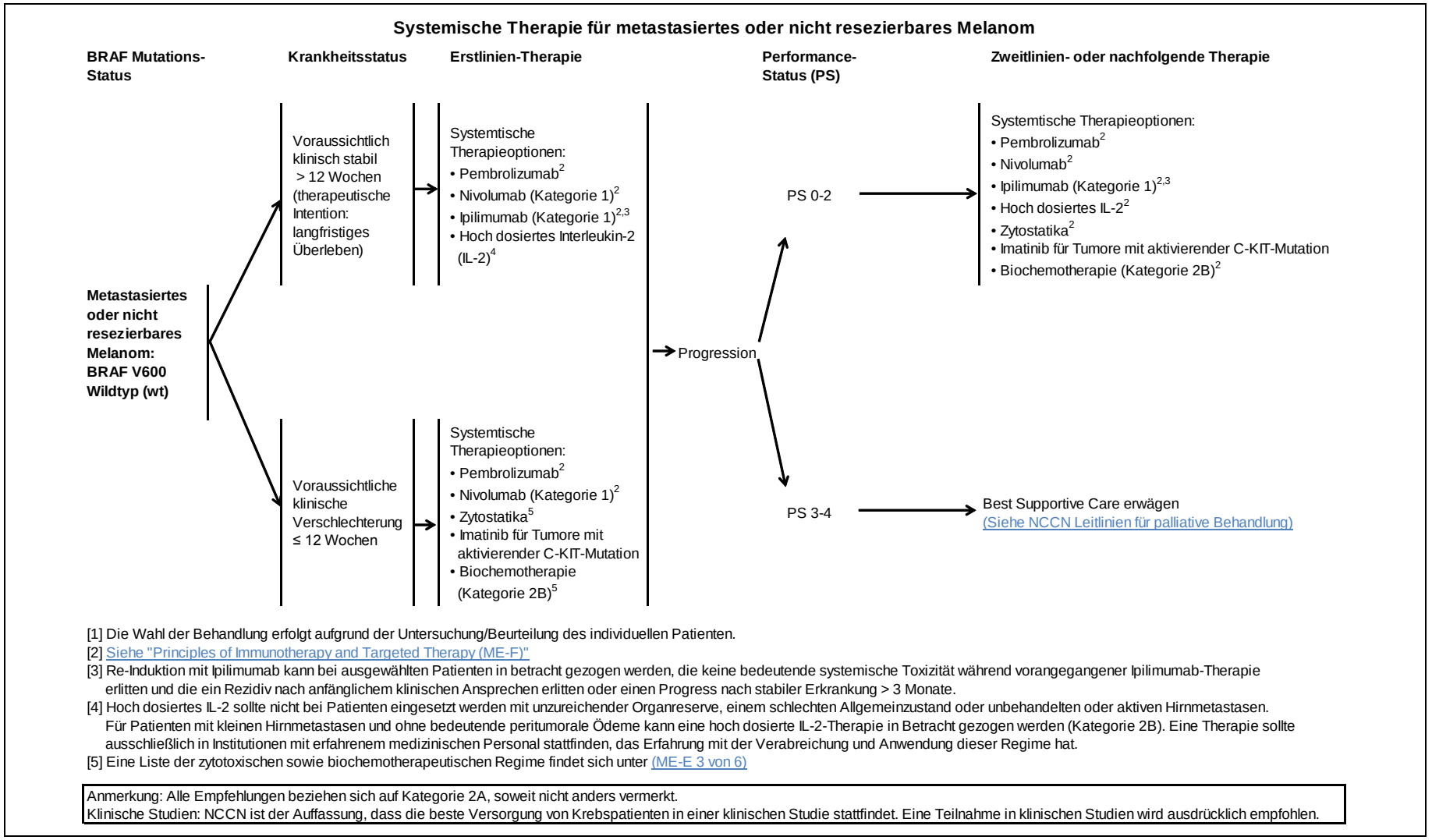

Abbildung 3-2: Therapieoptionen bei nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom gemäß NCCN-Leitlinie V3.2015. Übersetzung der Folie ME-E 1 von 6 (37).

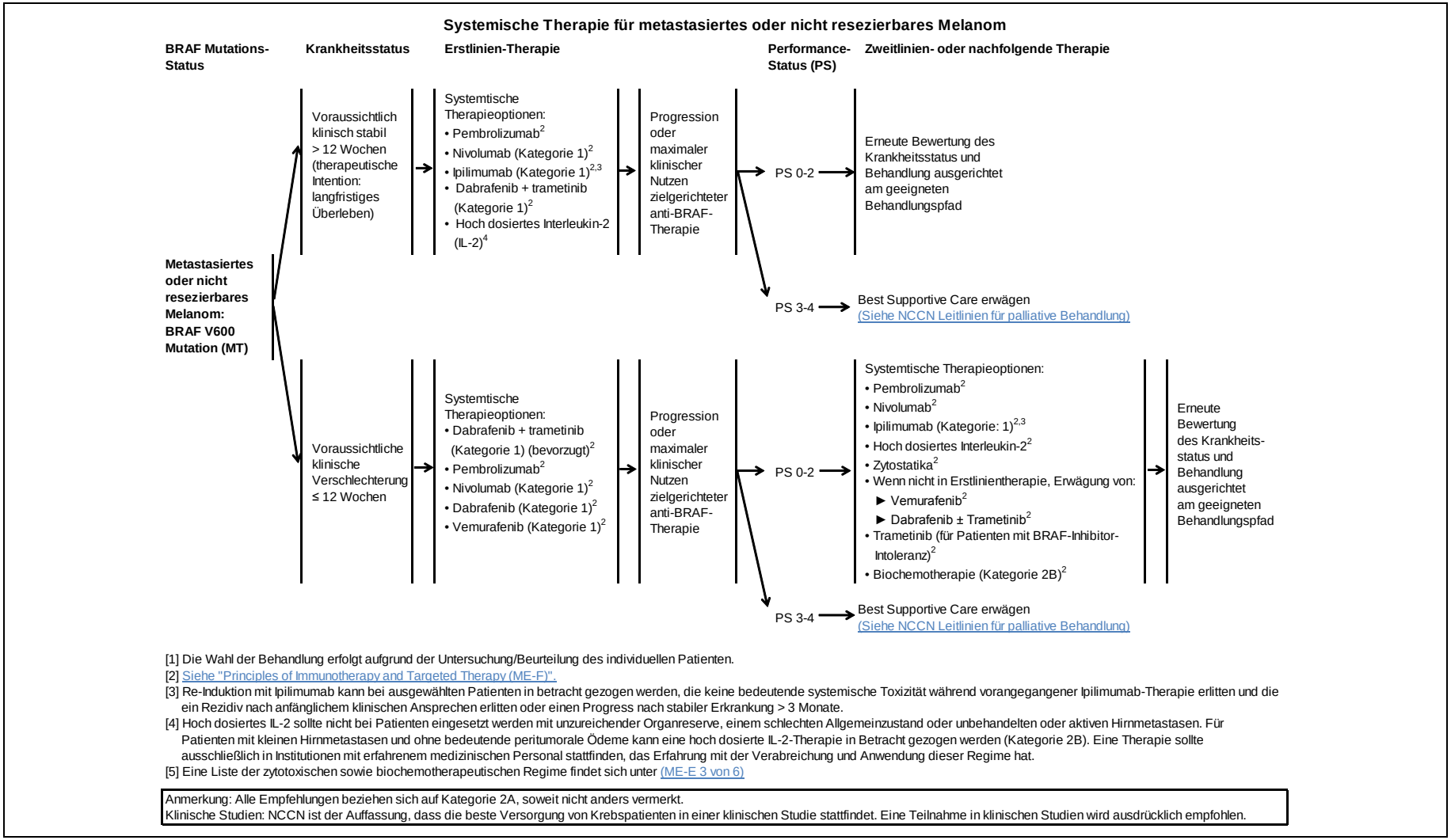

Abbildung 3-3: Therapieoptionen bei nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom gemäß NCCN-Leitlinie V3.2015. Übersetzung der Folie ME-E 2 von 6 (37).

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Das maligne Melanom ist eine häufige Krebserkrankung in Deutschland und liegt bei den Frauen mit einem prozentualen Anteil von 4,3 % und bei den Männern von 3,8 % jeweils an fünfter Stelle aller Krebsneuerkrankungen (8). Bundesweite epidemiologische Daten zum fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) malignen Melanom bei Erwachsenen in Deutschland liegen nicht vor.

Die zur Darstellung der Inzidenz und Prävalenz herangezogenen Datenquellen differenzieren zunächst nicht nach Krankheitsstadien oder Resezierbarkeit des Tumors. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen im Anwendungsgebiet zunächst auf die Erkrankung des malignen Melanoms in der Gesamtheit. Die Prognose der Erkrankungshäufigkeit bis zum Jahr 2020 wird anschließend ebenfalls auf alle Patienten mit malignem Melanom bezogen.

Zur Berechnung der Zielpopulation werden im Weiteren zusätzlich recherchierte Datenquellen diskutiert und herangezogen, da sich die Zulassung von Nivolumab auf erwachsene Patienten mit malignem Melanom beschränkt, die sich in einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Stadium befinden.

Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland

Nach der Publikation "Krebs in Deutschland 2009/2010" des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) erkrankten im Jahr 2010 in Deutschland 9580 Frauen und 9640 Männer (gesamt: 19 220 Personen) an einem malignen Melanom in allen Krankheitsstadien (AJCC-Stadien I bis IV). Dies entspricht einer jährlichen rohen Neuerkrankungsrate von 23,0 pro 100 000 für Frauen und 24,0 pro 100 000 für Männer. Die Prognose für das Jahr 2014 geht von 10 100 Neuerkrankungen bei Männern und 9600 Neuerkrankungen bei Frauen (gesamt: 19 700 Personen) aus (8).

Hinzu kommen noch etwa 6000 in situ Melanome, die noch frühzeitiger mehrheitlich bei Frauen entdeckt wurden; diese in situ Melanome (AJCC-Stadium 0) werden bei den Publikationen von RKI und GEKID ausgeschlossen und daher nicht berichtet (8, 38).

GEKID hat bereits Daten zur Inzidenz des malignen Melanoms (AJCC-Stadien I bis IV) für Deutschland neben 2010 auch für das Jahr 2011 veröffentlicht. Demnach sind im Jahr 2010 in Deutschland 9753 Frauen und 9852 Männer (insgesamt 19 605 Personen) erstmals an einem malignen Melanom erkrankt, und im Jahr 2011 sind es 9772 Frauen und 9875 Männer (insgesamt: 19 647 Personen). Die jährlichen rohen Neuerkrankungsraten für 2011 liegen in Deutschland bei 26,9 für Frauen sowie 24,7 für Männer, jeweils pro 100 000 Einwohner (38).

In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2010 für Frauen bei 58 Jahren, für Männer bei 66 Jahren (8). Das höhere Erkrankungsrisiko und die deutlich höheren Erkrankungsraten jüngerer Frauen (< 55 Jahre) und älterer Männer (> 55 Jahre) schlägt sich darin nieder, dass Männer im Mittel acht Jahre später erkranken als Frauen (8). Die altersspezifischen jährlichen Neuerkrankungsraten nach Geschlecht sind in der Abbildung 3-4 dargestellt.

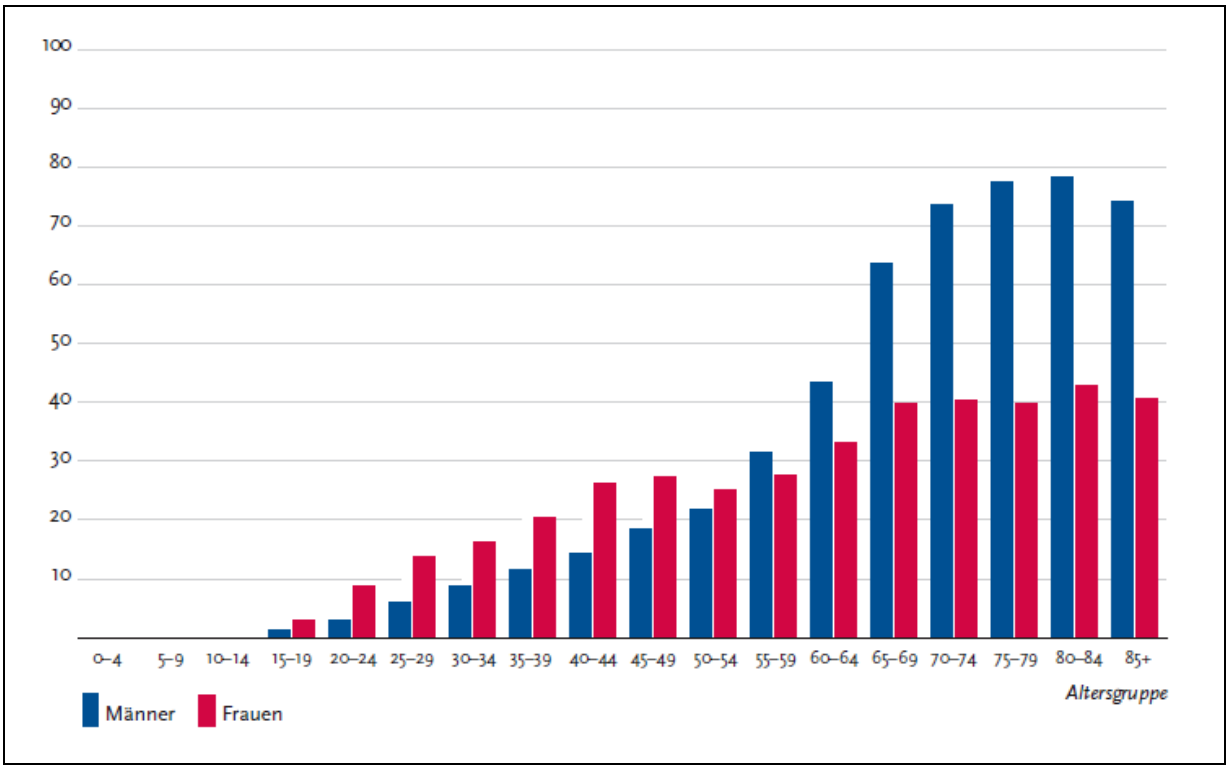

Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43 (AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2009-2010 (8)

Während das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2000 noch bei 58 Jahren für Männer und 56 Jahren für Frauen lag, stieg es bis zum Jahr 2008 kontinuierlich auf 66 Jahre bei Männern und 60 Jahre bei Frauen (39-41). Bei den Männern blieb das mittlere Erkrankungsalter in den Jahren 2009 und 2010 mit 66 Jahren konstant; bei den Frauen sank es auf 59 Jahre im Jahr 2009 und weiter auf 58 Jahre im Jahr 2010 (8, 39-41).

Einen vergleichbaren Trend beschreiben Breitbart et al. 2012: In einer Untersuchung zu den Auswirkungen eines flächendeckenden Hautkrebsscreenings nimmt die Inzidenz neudiagnostizierter Fälle insbesondere bei Frauen und jungen Patienten zu (11). Ob sich das mittlere Erkrankungsalter in den folgenden Jahren zumindest nicht weiter nach oben verschieben wird, ist derzeit in der Diskussion.

Von 1980 bis 2004 stieg die absolute Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an malignem Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) altersstandardisiert nach Europastandard um etwa das Vierfache bei Frauen und etwa das Dreifache bei Männern an (42). Eine Auswertung der Jahre 1999 bis 2010 ergab einen Anstieg der Inzidenz für das maligne Melanom sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Allein im Jahr 2008 ist eine deutliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit um 15 – 20 % zu verzeichnen, wobei die Sterberaten relativ konstant verlaufen, wie Abbildung 3-5 zu entnehmen ist (8). Als Hauptursachen für den Anstieg der gemeldeten Inzidenz kann auf die zunehmende Belastung der Haut durch den Risikofaktor UV-Strahlen, insbesondere in der Kindheit und Jugend, sowie auf die verstärkte Aufmerksamkeit gegenüber verdächtigen Hautveränderungen sowohl bei der Bevölkerung als auch bei Ärzten zurückgeführt werden.

Zusätzlich haben seit 2008 gesetzlich krankenversicherte Personen ab dem 35. Lebensjahr alle 2 Jahre Anspruch auf eine ärztliche Untersuchung der Haut. Die sprunghaft gestiegene Anzahl der Neuerkrankungen, die im Jahr 2008 zu verzeichnen ist, kann als Folge der vermehrt gestellten Erstdiagnosen im Rahmen dieser Screeninguntersuchung interpretiert werden. Intention des Hautkrebsscreenings ist es, Patienten rechtzeitig in einem frühen Stadium der Erkrankung zu erkennen, damit diese eine kurative Therapie erhalten können. Auch wenn ein messbarer positiver Einfluss durch Aufklärung, Vorsorge und Früherkennung in den kommenden Jahren noch abzuwarten ist, darf angenommen werden, dass die Früherkennungsmaßnahmen dazu führen können, dass die Neudiagnose von Melanomen in einem bereits fortgeschrittenen, späten Stadium zukünftig abnehmen wird.

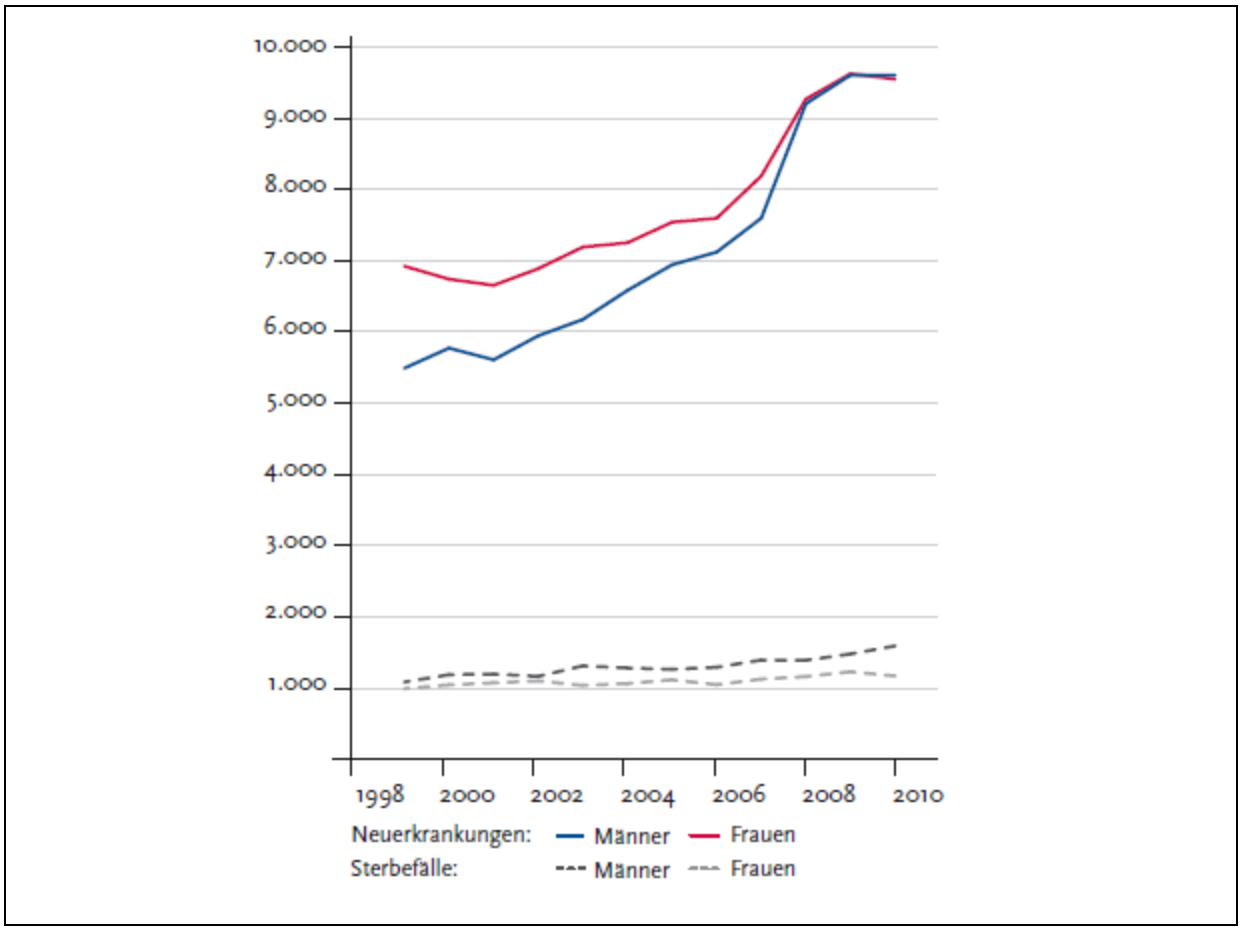

Abbildung 3-5: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 1999-2010 (8)

Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland

Die Recherche nach aktuellen Angaben zur Prävalenz von malignem Melanom ergab für das Jahr 2010 eine 5-Jahres-Prävalenz von 40 700 Frauen und von 38 200 Männern (insgesamt 78 900 Personen). D.h. bei der angegebenen Anzahl von Frauen bzw. Männern war in den fünf vorausgegangenen Jahren ein malignes Melanom diagnostiziert worden (5-Jahres-Prävalenz), wobei die AJCC-Stadien I bis IV der Erkrankung berücksichtig wurden (8). Eine Prognose zur 5-Jahres-Prävalenz findet sich nicht in dieser Publikation (8).

Die nachstehende Tabelle 3-B weist für Deutschland verschiedene Periodenprävalenzen für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) aus, die zuletzt für das Jahr 2004 verfügbar sind und demnach nicht mehr den aktuellen Stand widerspiegeln (42).

Tabelle 3-B: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (AJCC-Stadien I bis IV) nach Geschlecht und Altersgruppen. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2004[1]

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz	2-Jahres-Prävalenz	3-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz
			Frauen		
0-39	1900	3600	5100	7600	11 500
40-49	1300	2500	3600	5600	9300
50-59	1400	2700	3800	5800	9600
60-69	1600	3100	4500	6800	11 500
70+	2000	3800	5500	8400	14 300
Gesamt	**8100**	**15 600**	**22 400**	**34 200**	**56 300**
			Männer		
0-39	800	1500	2100	3100	4800
40-49	800	1500	2200	3300	5200
50-59	1100	2100	3000	4600	7200
60-69	1900	3600	5100	7600	11 900
70+	1600	2900	4000	5700	9600
Gesamt	**6200**	**11 700**	**16 400**	**24 300**	**38 700**

1) Daten wie in der Quelle berichtet. Abweichungen in der Summe (gesamt) ergeben sich vermutlich durch Rundung; die in der Originalquelle angegebenen Prozentzahlen werden hier nicht wiedergegeben.

Quelle: Robert Koch-Institut 2010 (42)

Der Anstieg der Prävalenz ist nach Darstellung des RKI mit der steigenden Inzidenz, der verbesserten Überlebensrate und demografischen Veränderungen begründbar (40, 42). Da die Inzidenz des malignen Melanoms bei etwa gleichbleibender Sterberate von 2004 bis 2008 anstieg (Abbildung 3-5), ist ebenso von steigender Prävalenz des malignen Melanoms nach 2010 auszugehen. Denn die 5-Jahres-Prävalenz war von insgesamt 65 100 Personen im Jahr 2008 über insgesamt 74 700 Personen im Jahr 2009 auf insgesamt 78 900 Personen im Jahr 2010 angestiegen (8, 41). Dies entspricht einem Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz um rund 21 % vom Jahr 2008 bis zum Jahr 2010.

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 Angabe von Quellen.

Schätzung der Inzidenz und Prävalenz in den nächsten 5 Jahren

Wie oben beschrieben, konnten aktuelle Inzidenzangaben zum malignen Melanom in veröffentlichten Datenquellen des RKI und GEKID identifiziert werden. Diese Quellen stellen die Grundlage dar, um die Inzidenz für die nächsten 5 Jahre (2016-2020) in einer

eigenen Berechnung abzuschätzen. Die Daten des RKI und GEKID weichen leicht voneinander ab, weshalb die Inzidenz für die nächsten 5 Jahre im Folgenden mit beiden Datenquellen jeweils separat modelliert wird. Die Ergebnisse dieser beiden Varianten sind als Spannbreite (Untergrenze bzw. Obergrenze) für die Entwicklung der Inzidenz in den Jahren 2016-2020 anzusehen, womit die Schätzung realistisch sein dürfte. Aus methodischer Sicht sind die Grundannahmen und die Vorgehensweisen nachfolgend beschrieben.

Inzidenzprognose, Variante 1: Daten GEKID

Die Basis für die Inzidenzberechnung der nächsten 5 Jahre in Variante 1 stellen die publizierten Fallzahlen für Deutschland (Neuerkrankungen) der GEKID für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) dar, getrennt nach Männern und Frauen mit dem Datenstand Dezember 2013 (siehe Abbildung 3-6) (38). Der Übersichtlichkeit halber sind zunächst die Inzidenzdaten aus den Jahren 2003 bis 2011 in einer Abbildung (Abbildung 3-6) visualisiert.

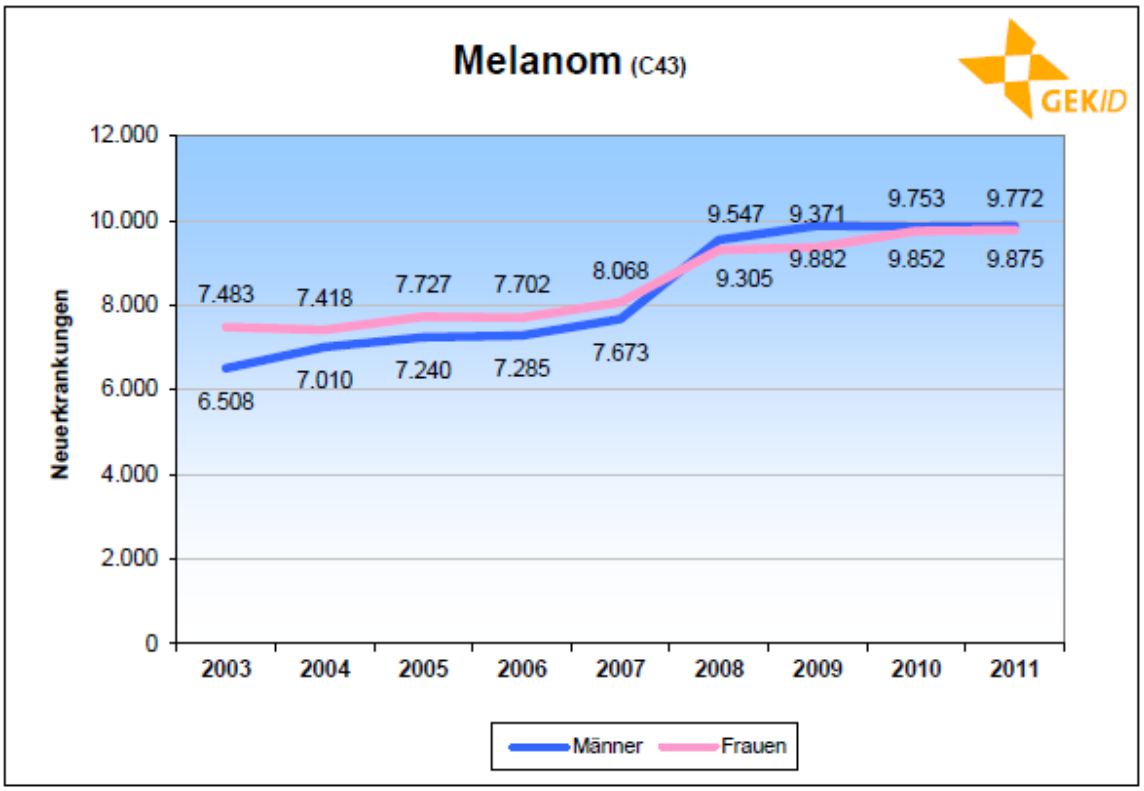

Abbildung 3-6: Neuerkrankungen an malignem Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2003-2011. Quelle: GEKID (38)

Abbildung 3-6 ist zu entnehmen, dass nach Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten sprunghaft zunahm und auch in den Jahren 2009 bis 2011 höher als in den Jahren zuvor lag.

Für die Abschätzung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren ist es daher notwendig, eine realistische Annahme zur Weiterentwicklung des Trendverlaufes zu treffen. Aus diesem Grund werden für die Trendprognose die Daten nach Einführung des Hautkrebsscreenings, also aus den Jahren 2008, 2009, 2010 und 2011 zu Grunde gelegt (Tabelle 3-C). Diese vier Datenpunkte stellen die Grundlage für eine lineare Regression dar, mittels derer die Inzidenz, getrennt nach Frauen und Männern, für die zukünftigen Jahre bis 2020 abgeschätzt wird. Eine Abschätzung der Trendentwicklung unter Berücksichtigung von früheren Daten spiegelt die Realität nicht adäquat wider, da dies wegen der sprunghaften Zunahme im Jahr 2008 zu einer Überschätzung der Neuerkrankungen in den folgenden Jahren führen würde.

Tabelle 3-C: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008-2011, GEKID

Jahr	**Männer**	**Frauen**	**Gesamt**
2008	9547	9305	18 852
2009	9882	9371	19 253
2010	9852	9753	19 605
2011	9875	9772	19 646
Quelle: GEKID-Tabellenabfrage (43)			

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

Männer: **y = 95,3021x – 181 720,6844;** (R^2 = 0,5784)

Frauen: **y = 178,1908x – 348 524,1976;** (R^2 = 0,8699)

Die Regression weist bei den Männern ein vertretbares Bestimmtheitsmaß (R^2 = 0,5784) und bei den Frauen ein gutes Bestimmtheitsmaß (R^2 = 0,8699) auf.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2016 bis 2020 die in Tabelle 3-D aufgeführten Inzidenzen erhalten. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern kann nach dieser Berechnung auf Basis der GEKID-Daten eine Inzidenzzunahme in den kommenden Jahren erwartet werden.

Tabelle 3-D: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2016-2020, eigene Berechnung auf Basis der GEKID-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2016	10 408	10 708	21 117
2017	10 504	10 887	21 390
2018	10 599	11 065	21 664
2019	10 694	11 243	21 937
2020	10 790	11 421	22 211
Quelle: Eigene Berechnung basierend auf GEKID (43)			

Inzidenzprognose, Variante 2: Daten RKI

Die Basis für die Inzidenzberechnung der nächsten 5 Jahre stellen in Variante 2 die aktuellsten publizierten Fallzahlen für Deutschland (Neuerkrankungen) des RKIs für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) dar, getrennt nach Männern und Frauen. Es wurden wie in Variante 1 nur publizierte Daten nach Einführung des Hautkrebsscreening im Jahr 2008 herangezogen. Die Daten sind in Tabelle 3-E zusammengefasst.

Tabelle 3-E: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008-2014, RKI

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	8910	8890	17 800
2009	9640	9660	19 300
2010	9640	9580	19 220
2014, Prognose	10 100	9600	19 700
Quelle: Robert Koch-Institut 2012 (8, 41)			

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

Männer: **y = 162,2892x – 316 6669,2771;** (R^2 = 0,7525)

Frauen: **y = 73,6145x - 138 550,9639;** (R^2 = 0,2840)

Während die Regression bei den Männern ein vertretbares Bestimmtheitsmaß (R^2 = 0,7525) aufweist, wird die relativ schwache Korrelation bei den Frauen im Rahmen der Inzidenzschätzung in Form von Varianten bewusst in Kauf genommen.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2016 bis 2020 die in Tabelle 3-F aufgeführten Inzidenzen erhalten. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern kann nach dieser Berechnung auf Basis der RKI-Daten eine Inzidenzzunahme in den kommenden Jahren erwartet werden.

Tabelle 3-F: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2016-2020, eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2016	10 506	9856	20 362
2017	10 668	9929	20 598
2018	10 830	10 003	20 833
2019	10 993	10 077	21 069
2020	11 155	10 150	21 305
Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Robert Koch-Institut (8, 41)			

Die Tabelle 3-G gibt zusammenfassend die Ergebnisse für die modellierten Inzidenzdaten der Jahre 2016-2020 in beiden Varianten wieder.

Tabelle 3-G: Gegenüberstellung der Varianten zur Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) bei Männern und Frauen zusammen für die Jahre 2016-2020, eigene Berechnungen auf Basis von GEKID- und RKI-Daten

Jahr	Untergrenze – Inzidenzschätzung auf Basis von RKI-Daten (Variante 2)	Obergrenze – Inzidenzschätzung auf Basis von GEKID-Daten (Variante 1)
2016	20 362	21 117
2017	20 598	21 390
2018	20 833	21 664
2019	21 069	21 937
2020	21 305	22 211
Quelle: Eigene Berechnungen basierend auf GEKID (43) und Robert Koch-Institut (8, 41)		

Als Untergrenze der inzidenten Fälle von malignem Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) können demnach im Jahr 2020 insgesamt 21 305 erwartet werden, während die Obergrenze auf insgesamt 22 211 hinweist (Tabelle 3-G).

Prognose zur 5-Jahres-Prävalenz

Die Basis der Prävalenzschätzung für die nächsten 5 Jahre stellen die aktuellsten publizierten 5-Jahres-Prävalenzdaten des RKIs für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV), getrennt nach Männern und Frauen, für die Jahre 2008-2010 in Deutschland dar (8, 41). Andere verwertbare Prävalenzangaben für Deutschland konnten nach ausführlicher Recherche nicht identifiziert werden. Da sich die nachfolgende Modellierung der Prävalenzentwicklung auf Angaben von 5-Jahres-Prävalenzen bezieht, ist diese Berechnung in ihrer Interpretation Limitationen unterworfen.

Um die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz in den kommenden 5 Jahren abzubilden, wurde analog zur Vorgehensweise bei der Inzidenzberechnung eine lineare Regression basierend auf den publizierten Daten der 5-Jahres-Prävalenz des RKIs für die Jahre 2008, 2009 und 2010 berechnet (Tabelle 3-H). Auch für diese Prognose wurden keine publizierten Daten vor der Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 verwendet, um eine Überschätzung zu vermeiden.

Tabelle 3-H: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2010, RKI

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	30 900	34 200	65 100
2009	35 900	38 800	74 700
2010	38 200	40 700	78 900
Quelle: Robert Koch-Institut (8, 41)			

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

Männer: **$y = 3650x - 7\,297\,850$;** ($R^2 = 0{,}9564$)

Frauen: **$y = 3250x - 6\,491\,350$;** ($R^2 = 0{,}9456$)

Die Regression weist sowohl bei den Männern als auch den Frauen jeweils ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0{,}9564$ bzw. $R^2 = 0{,}9456$) auf.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2016 bis 2020 die in Tabelle 3-I aufgeführten 5-Jahres-Prävalenzen erhalten. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern kann nach dieser Schätzung auf Basis der RKI-Daten eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz von 121 200 Patienten insgesamt auf 148 800 Patienten insgesamt in den kommenden Jahren erwartet werden, wobei die Zunahme bei den Frauen geringer ausfällt als bei den Männern.

Tabelle 3-I: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2016-2020, eigene Berechnung auf Basis von RKI-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2016	60 550	60 650	121 200
2017	64 200	63.900	128 100
2018	67 850	67 150	135 000
2019	71 500	70 400	141 900
2020	75 150	73 650	148 800
Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Robert Koch-Institut (8, 41)			

Die vorgelegte Prävalenzprognose beruht auf der linearen Extrapolation von Angaben des RKI zur 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms unter Berücksichtigung aller Stadien I bis IV der Jahre 2008 bis 2010. Die Prognose ist mit Unsicherheiten behaftet. Denn bei dieser Vorgehensweise wurde vorausgesetzt, dass sich die Inzidenz, die Melanom-Mortalität und die Bevölkerung ab dem Jahr 2016 analog zum Zeitraum von 2008 bis 2010 entwickeln. Diese Unsicherheiten wurden in Kauf genommen, da ein alternativer Ansatz keine geringere Unsicherheit mit sich brächte. Bei dem alternativen Ansatz basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz von 2008, der Prognose der Inzidenzraten und der Bevölkerungsvorausberechnung vom Statistischen Bundesamt wäre zusätzlich noch eine eigenständige Prognose der Melanom-Mortalität für die Modellierung notwendig gewesen. Somit wäre die verminderte Unsicherheit durch Verwendung der Bevölkerungsvorausberechnung durch die Prognose der Melanom-Mortalität wieder erhöht worden.

Die prognostizierten 5-Jahres-Prävalenzen des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2016-2020 (Tabelle 3-I) mögen im Vergleich zu den publizierten 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2008 bis 2010 (Tabelle 3-H) hoch anmuten. Jedoch war die 2013 publizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2010 bereits höher als die 2012 prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das 2012. So beträgt die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2010 insgesamt 78 900 Personen (38 200 Männer und 40 700 Frauen) (8) während die Prognose für das Jahr 2012 insgesamt 73 100 Personen (36 200 Männer und 37 000 Frauen) umfasste (41). Insgesamt sollten die vorgelegten Prognosen der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2016-2020 (Tabelle 3-I) daher konservativ interpretiert und als Obergrenze der Prävalenzentwicklung angesehen werden.

Auch wenn in den Prognosen zur 5-Jahres-Prävalenz keine publizierten Daten vor der Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 verwendet wurden, kann der zu erwartende Effekt des Hautkrebsscreenings noch nicht adäquat abgebildet werden. Es ist zu erwarten, dass der Anteil der Patienten, die erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung neu diagnostiziert werden, künftig geringer wird, da sie vermehrt bereits in früheren Stadien diagnostiziert werden und einem kurativen Ansatz zugänglich sind. Dieser anzunehmende Trend kann in der Prognose der Inzidenz und der Prävalenz nicht hinreichend abgebildet

werden, da stadienspezifische Daten fehlen, die in eine solche Modellierung einzubeziehen wären.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/ Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Nivolumab, therapienaive Patienten Davon: ▪ A1: BRAF-positiv ▪ A2: BRAF-negativ	1748 – 2093 804 – 963 944 – 1130	1522 – 1822 700 – 838 822 – 984
Nivolumab, A3: Vorbehandelte Patienten	1093 – 1725	951 – 1501
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-positiv = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAF-negativ = BRAF-V600-Mutation-negativ; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

A1+2. Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen

Die Zielpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen im Referenzjahr insgesamt setzt sich zusammen aus zwei Gruppen:

- A. Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen (inzidente Patienten), die definitionsgemäß therapienaiv sind, und
- B. Gruppe der Erwachsenen mit therapienaiven fortgeschrittenen Melanomen, die nicht erst im selben Jahr (Referenzjahr) erkrankt sind, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten).

In die Berechnungen zur Quantifizierung der Zielpopulation fließen die nachfolgend beschriebenen Daten ein. Da keine aktuellen bundesweiten Angaben zur Inzidenz von neu-erkrankten Patienten bzw. zur Prävalenz therapienaiver Patienten mit malignem Melanom nach dem fortgeschrittenen Krankheitsstadium bzw. Resezierbarkeit identifiziert werden konnten, wurden recherchierte Datenquellen bzw. Informationen zu den einzelnen Fragestellungen herangezogen. Die Quantifizierung der Zielpopulation von therapienaiven Erwachsenen mit „fortgeschrittenen“ Melanomen i.S.d. Charakterisierung in Abschnitt 3.2.1 – d.h. nicht resezierbaren Melanomen in Stadien III und IV – wurde daher in mehreren konsekutiven Schritten vorgenommen. Diese Herangehensweise ist mit Limitationen behaftet, weshalb die zu den einzelnen Punkten herangezogenen Quellen erläutert und Unsicherheiten diskutiert werden.

A. Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen (inzidente Patienten)

Daten zur bundesweiten Inzidenz in Deutschland können weder zu einzelnen Erkrankungsstadien (hier III + IV) noch zum Anteil der davon R0-resezierbaren Patienten identifiziert werden. Daher wurde zunächst (1.) die Gesamtinzidenz von malignem Melanom bei Erwachsenen ermittelt. Im nächsten Schritt (2.) wurde der Anteil der Stadien III sowie IV erhoben und im Anschluss (3.) der Anteil der nicht R0-resezierbaren Patienten in den Stadien III sowie IV geschätzt.

1. Inzidente Patienten – Gesamtinzidenz von malignem Melanom bei Erwachsenen

Als Grundlage für die Berechnung der Gesamtinzidenz der Erkrankung bei Erwachsenen dienen die aktuellsten Daten der GEKID, getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, für das Jahr 2011 (Tabelle 3-J) (43). Die Inzidenz bei Erwachsenen ermittelt sich (getrennt nach Geschlecht) aus der Fallzahl gesamt minus der Altersgruppen 0 − 4 Jahre, 5 − 9 Jahre, 10 − 14 Jahre und für die anteilige Berücksichtigung der 15- bis 17-Jährigen, also von 3/5 der Fälle in der Altersgruppe 15 − 19 Jahre. Die berechnete Inzidenz des malignen Melanoms bei erwachsenen Männern liegt bei 9850 Fällen und bei erwachsenen Frauen bei 9744 Fällen, was einer Gesamtinzidenz von 19 594 Fällen bei erwachsenen Patienten für das Referenzjahr entspricht. Bei geschätzten Fallzahlen, die anhand von Prozentangaben ermittelt wurden, erfolgte in Modul 3 A grundsätzlich eine Abrundung der Patientenzahlen.

Tabelle 3-J: Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2011 auf Basis von GEKID-Daten

Altersgruppen in Jahren	**männlich (n)**	**weiblich (n)**
0 − 4	0	2
5 − 9	0	2
10 − 14	6	9
15 − 19	31	24
20 − 24	80	191
25 − 29	149	340
30 − 34	172	363
35 − 39	296	452
40 − 44	466	794
45 − 49	689	978
50 − 54	797	799
55 − 59	833	804
60 − 64	1054	814
65 − 69	1357	834
70 − 74	1674	1136
75 − 79	1142	869
80 − 84	747	720
85 +	381	638
Fallzahl gesamt	9875	9772
Fallzahl ≥ 18 Jahre, berechnet	**9850**	**9744**
Quelle: GEKID (43)		

2. Inzidente Patienten – Inzidenz von malignem Melanom bei Erwachsenen in Krankheitsstadien III und IV

Die Suche nach relevanten Daten zur Verteilung der inzidenten Fälle nach Stadium ergab verwertbare Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) aus insgesamt 23 bevölkerungs- und 7 einrichtungsbezogenen klinischen Krebsregistern in 10 Bundesländern im Zeitraum 2002-2011 (44). In diesem Zeitraum wurden insgesamt 61 895 Patienten analysiert. Tabelle 3-K zeigt die Anzahl inzidenter Patienten nach Stadium I bis IV, wobei Fälle mit unbekanntem Stadium (n = 12 499) sowie Fälle in Stadium 0 (In-situ-Tumoren), die nicht in den Inzidenz- und Prävalenzangaben von RKI und GEKID und damit auch nicht in Tabelle 3-J enthalten sind, ausgeschlossen wurden.

Tabelle 3-K: AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Daten für die Jahre 2002-2011

Krankheitsstadium	Anzahl inzidenter Fälle (n)	Anteil des jeweiligen Stadiums[a]
Stadium I	25 681	67,7 %
Stadium II	7352	19,4 %
Stadium III	**3555**	**9,4 %**
Stadium IV	**1359**	**3,6 %**
Stadium I bis IV	37 947	100,0 %

a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt.
Quelle: Eigene Berechnungen nach Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (44)

Zusammenfassend zeigt Tabelle 3-K, dass sich 9,4 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits in Stadium III und 3,6 % der Patienten in Stadium IV befinden. Überträgt man diese Aufteilung auf die Gesamtinzidenz des malignem Melanoms bei erwachsenen Patienten, die für das Jahr 2011 in Deutschland mit 19 594 Fällen (9850 Männer und 9744 Frauen) berechnet wurde (Tabelle 3-J), besteht demnach zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 9,4 % von 19 594 = 1836 Erwachsenen bereits eine Erkrankung in Stadium III und bei 3,6 % von 19 594 = 702 Patienten in Stadium IV.

3. Inzidente Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Nicht resezierbare Patienten in Krankheitsstadien III und IV

Die chirurgische Resektion des Tumorgewebes ist bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten in den Stadien I, II und III möglich und ist deshalb als Therapie der Wahl anzusehen. Aufgrund besonderer Konstellationen (z.B. Lokalisation des Tumors) kann es jedoch vorkommen, dass bereits in diesen Stadien keine Resezierbarkeit mehr möglich ist. Dies trifft jedoch nur für eine geringe Anzahl von Patienten in den Stadien I, II, IIIA und IIIB zu (Tabelle 3-L) und wird im Folgenden vernachlässigt, da es sich in diesen Stadien nicht um Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen handelt. Im Stadium IIIC ist die Krebserkrankung bereits häufig so weit fortgeschritten, dass nach Daten von Surveillance Epidemiology and End Results (SEER17) für die U.S.-Bevölkerung bei 5,4 % der Patienten keine Resezierbarkeit mehr gegeben ist. Bei Patienten im Stadium IV, bei denen eine Fernmetastasierung vorliegt, ist eine mögliche R0-Resektion von Tumorgewebe bzw. Metastasen im Sinne eines kurativen Therapieansatzes nur bei einer Minderheit von Patienten möglich. Die Daten nach SEER17 (45) weisen für das Stadium IV keine Angaben zur Resezierbarkeit aus (Tabelle 3-L). Äquivalente Angaben zur Resezierbarkeit des malignen Melanoms für Patienten in Deutschland konnten über eine Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Mangels Daten zum Anteil der Resezierbarkeit des Tumors im Stadium IV (Tabelle 3-L) werden diese Patienten komplett der Gruppe nicht resezierbarer Patienten zugerechnet (Tabelle 3-M). Diese Vorgehensweise hat keine Überschätzung der Anzahl der Patienten zur Folge, da Patienten in Stadium IV (metastasiert) laut Definition von fortgeschrittenem Melanom als „nicht resezierbar oder metastasiert“ ohnehin von der Zielindikation umfasst sind.

Die Daten der ADT zur AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom enthalten keine Angaben zu den jeweiligen Substadien A, B oder C (Tabelle 3-K). Daher wurden Daten des Tumorregisters München (46) herangezogen, welche die Ermittlung des prozentualen Anteils des jeweiligen Substadiums (A, B oder C) am Hauptstadium (I, II oder III) erlauben (Tabelle 3-L), da keine nationalen Daten vorhanden sind.

Tabelle 3-L: Nicht-Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom (SEER17) und Daten vom Tumorregister München (Jahre 1998-2012)

AJCC-Krankheits-stadium	**Anteil nicht resezierbarer Patienten (SEER17)[a]**	**Anzahl Patienten nach Substadien (Tumorregister München)[b]**	**Anteil nach Substadium (Tumorregister München)[c]**
Stadium I			
Stadium IA	2,5 %	2052	63,3 %
Stadium IB	0,6 %	1189	36,7 %
Stadium II			
Stadium IIA	1,7 %	521	52,0 %
Stadium IIB	1,3 %	374	37,3 %
Stadium IIC	1,4 %	107	10,7 %
Stadium III			
Stadium IIIA	1,8 %	74	31,1 %
Stadium IIIB	1,0 %	106	44,5 %
Stadium IIIC	5,4 %	58	24,4 %
Stadium IV	keine Angabe		

a) Roche Pharma AG 2012 (45).
b) Tumorregister München 2013 (46): Gemeldete Fälle mit Angabe Substadium.
c) Eigene Berechnungen auf Basis von Tumorregister München 2013 (46).
AJCC = American Joint Committee on Cancer; SEER = Surveillance Epidemiology and End Results

Es ist zu betonen, dass die Verwendung der Daten vom Tumorregister München mehreren Limitationen unterliegt, da sich die Daten auf das epidemiologische Einzugsgebiet im Raum München beziehen. Des Weiteren ist der Anteil der gemeldeten, nicht klassifizierbaren Fälle (pTN-Angaben unzureichend oder keine Angabe) mit 53,9 % hoch. Unklar ist, ob bestimmte Stadien in diesen nicht klassifizierbaren Daten besonders über- oder unterrepräsentiert sind. Eine zusätzliche Unsicherheit ist nach Angaben des Tumorregisters dadurch gegeben, dass 9,4 % der Fälle zwar den Stadien I oder III zugeordnet werden können, jedoch keine Subklassifizierung innerhalb der Stadien möglich ist (46). Aufgrund dieser Umstände beruht die im Folgenden dargestellte Abschätzung ausschließlich auf den inklusive Substadien gemeldeten Fällen im Tumorregister München. Ungenauigkeiten sind daher nicht auszuschließen.

Tabelle 3-M fasst die Herleitung der Anzahl von neu-diagnostizierten nicht resezierbaren Erwachsenen mit Melanom in Stadien III und IV zusammen. Hierzu wurden die Anteile der jeweiligen Stadien III sowie IV (Tabelle 3-K), der entsprechenden Substadien (Tabelle 3-L) und der Nicht-Resezierbarkeit nach Substadium (Tabelle 3-L) nacheinander auf die Gesamtinzidenz von malignem Melanom (Stadien I bis IV) bei Erwachsenen (Tabelle 3-J) bezogen.

Tabelle 3-M: Herleitung der Anzahl von neu-diagnostizierten nicht resezierbaren Erwachsenen mit Melanom in Stadien III und IV

AJCC-Krankheits-stadium	**Anteil des Stadiums an Stadien I bis IV[a]**	**Anzahl Patienten nach Stadium[b]**	**Anteil des jeweiligen Sub-stadiums[c]**	**Anzahl Patienten nach Sub-stadium[b]**	**Anteil nicht resezier-barer Patienten[c]**	**Anzahl nicht resezier-barer Patienten[b]**
*I bis IV gesamt (*Tabelle 3-J*)*		*19 594*				
III	9,4 %	1836				
IIIA			31,1 %	571	1,8 %	10
IIIB			44,5 %	818	1,0 %	8
IIIC			24,4 %	447	5,4 %	24
IV	3,6 %	702			100 %	702
III und IV zusammen						**744**

a) Werte aus Tabelle 3-K.
b) Eigene Berechnungen.
c) Werte aus Tabelle 3-L.
AJCC = American Joint Committee on Cancer

Die Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen (inzidente Patienten), die definitionsgemäß therapienaiv sind, umfasst demnach 744 Patienten auf Basis des Jahres 2011 (Tabelle 3-M).

B. Gruppe der Erwachsenen mit therapienaiven fortgeschrittenen Melanomen, die nicht erst im selben Jahr (Referenzjahr) erkrankt sind, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten)

Diese Patientengruppe wurde ebenfalls in mehreren Schritten quantifiziert. Zunächst (1.) wurde die Anzahl der erwachsenen Patienten in Stadium III und IV inkl. progredienter Fälle abgeschätzt, die nicht erst im selben Jahr (Referenzjahr) erkrankt sind. Basis dafür ist die Anzahl der erwachsenen Patienten, die innerhalb des Referenzjahres am malignen Melanom verstorben und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren. Im nächsten Schritt (2.) wird dann die Anzahl der Teilpopulation therapienaiver Erwachsener ermittelt.

1. Prävalente Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien inkl. progredienter Fälle

Zunächst wurde die Anzahl der Erwachsenen abgeschätzt, die im Jahr 2011 am malignen Melanom verstorben und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren. In Tabelle 3-N finden sich die Angaben der amtlichen Todesursachenstatistik (47). Die Sterbefälle bei Erwachsenen ermitteln sich (getrennt nach Geschlecht) aus der Fallzahl gesamt minus der Fallzahlen in den Altersgruppen < 1 Jahr, 1 − 4 Jahre, 5 − 9 Jahre, 10 − 14 Jahre sowie anteilig 3/5 in der Altersgruppe 15 − 19 Jahre. Die berechnete Anzahl von Sterbefällen aufgrund von malignem Melanom bei erwachsenen Männern liegt bei 1707 und bei erwachsenen Frauen bei 1212 Fällen, was einer Gesamtzahl von 2919 Sterbefällen bei erwachsenen Patienten für das Referenzjahr 2011 entspricht. Für alle weiteren Berechnungsschritte wird davon ausgegangen, dass diese Sterbefälle ausschließlich auf fortgeschrittene Krankheitsstadien zurück gehen.

Tabelle 3-N: Sterbefälle im Jahr 2011 aufgrund von malignem Melanom

Altersgruppen in Jahren	**männlich (n)**	**weiblich (n)**
< 1	0	0
1 – 4	0	0
5 − 9	0	0
10 − 14	0	0
15 − 19	3	0
20 − 24	3	1
25 − 29	8	7
30 − 34	10	11
35 − 39	17	15
40 − 44	43	43
45 – 49	96	58
50 – 54	107	66
55 – 59	122	78
60 – 64	141	95
65 – 69	206	103
70 – 74	318	167
75 – 79	258	149
80 – 84	212	157
85 – 89	118	160
90 +	47	102
Fallzahl gesamt	1709	1212
Fallzahl ≥ 18 Jahre, berechnet	**1707**	**1212**
Quelle: Statistisches Bundesamt (47)		

Um die Anzahl der Erwachsenen abzuschätzen, die innerhalb des Referenzjahres 2011 am malignen Melanom Stadien III und IV verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (Tabelle 3-O), wurde im ersten Schritt die Gesamtzahl von 2919 Sterbefällen, die bei erwachsenen Patienten auf ein fortgeschrittenes malignes Melanom zurückgeführt werden, um die geschätzte Anzahl von Sterbefällen der inzidenten Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen im Jahr 2011 reduziert. Danach wurde davon ausgehend die Anzahl prävalenter Patienten abgeschätzt.

Tabelle 3-O: Abschätzung der Anzahl von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom, die nicht erst im Jahr 2011 erkrankt waren, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten)

Charakteristika der Patienten mit malignem Melanom	**Anzahl (n)[a]**
Gestorbene Erwachsene im Jahr 2011 in Stadien III und IV (Tabelle 3-N)	2919
Gestorbene Erwachsene in Stadium III, die im Jahr 2011 erkrankt sind [1836 * (1 - 92,5 %) = 138]	- 138
Gestorbene Erwachsene in Stadium IV, die im Jahr 2011 erkrankt sind [702 * (1 - 25,5 %) = 523]	- 523
Erwachsene in Stadien III und IV, die im Jahr 2011 verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle)	2259
Stadium III	
Gestorbene Erwachsene in Stadium III im Jahr 2011, die nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) [2259 * 21,6 % = 488]	488
Erwachsene in Stadium III im Jahr 2011, die nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) [488 / (1 - 92,5 %) = 6508]	**6508**
Stadium IV	
Gestorbene Erwachsene in Stadium IV im Jahr 2011, die nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) [2259 * 78,4 % = 1771]	1771
Erwachsene in Stadium IV im Jahr 2011, die nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) [1771 / (1 - 25,5 %) = 2377]	**2377**

a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt.

Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis der Sterbefälle (Tabelle 3-N), der inzidenten Patienten in Stadien III und IV (Tabelle 3-M), der 1-Jahres-Überlebensrate von 92,5 % in Stadium III (48) und 25,5 % in Stadium IV (7) sowie der Annahme, dass sich die verstorbenen 2259 prävalenten Patienten im umgekehrten Verhältnis der jeweiligen 1-Jahres-Überlebensraten auf die Stadien III und IV verteilen (demnach entfallen 21,6 % der Sterbefälle auf Stadium III und 78,4 % auf Stadium IV)

Für den ersten Schritt wurden die inzidenten Fälle bei Erwachsenen in Stadium III und IV für das Referenzjahr 2011 aus Tabelle 3-M sowie die jeweilige 1-Jahres-Überlebensrate von 92,5 % in Stadium III (48) und 25,5 % in Stadium IV (7) herangezogen. Danach verbleiben 2919 - [1836 * (1 - 92,5 %)] - [702 * (1 - 25,5 %)] = 2259 Patienten in Stadien III und IV, die innerhalb des Referenzjahres 2011 an einem fortgeschrittenen malignen Melanom verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) (Tabelle 3-O). Ausgehend von dieser Anzahl verstorbener Patienten wurde die jeweilige Anzahl prävalenter Patienten im Jahr 2011 in fortgeschrittenen Stadien abgeschätzt. Die amtliche Todesursachenstatistik enthält jedoch keine Angaben zum Krankheitsstadium der am

malignen Melanom verstorbenen Patienten. Daher wurde die Annahme getroffen, dass die jeweilige 1-Jahres-Überlebensrate der Stadien III und IV ebenso Aufschluss auf die Verteilung der Patienten nach Krankheitsstadien geben kann: Da die 1-Jahres-Überlebensrate in Stadium III (92,5 %) 3,6-mal so groß wie die des Stadiums IV (25,5 %) ist, kann der Schluss erlaubt werden, dass im Vergleich zur Patientenzahl des Stadiums IV auch 3,6-mal so viele Patienten der im Jahr 2011 verstorbenen 2259 prävalenten Patienten dem Stadium III zugeordnet werden können. D.h. 21,6 % oder 488 Sterbefälle entfallen auf Stadium III und 78,4 % oder 1771 Sterbefälle auf Stadium IV. Diese Vorgehensweise ist zweifellos mit Unsicherheiten verbunden. Jedoch stellt sie unter den gegebenen Umständen einen plausiblen Ansatz dar, um ausgehend von den Sterbefällen die jeweilige Anzahl prävalenter Patienten getrennt nach Stadium III und IV näherungsweise abzuschätzen. Diese Trennung nach Stadien ist insofern wichtig und daher auch notwendig, da in Stadium III nur zwischen 1,0 % und 5,4 % der Patienten nicht resezierbar sind (45) und damit zur Zielpopulation gehören, während dies in Stadium IV bei allen Patienten der Fall ist.

Wird nun die jeweilige Anzahl der Sterbefälle im Jahr 2011 durch die stadienspezifische 1-Jahres-Sterberate (1 minus 1-Jahres-Überlebensrate) dividiert, resultieren 6508 prävalente Patienten in Stadium III und 2377 prävalente Patienten in Stadium IV. Die Abschätzung der Anzahl von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom, die nicht erst im Jahr 2011 erkrankt sind, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten) ist in Tabelle 3-O zusammengefasst.

2. Prävalente Patienten – Therapienaive nicht resezierbare Erwachsene in fortgeschrittenen Krankheitsstadien inkl. progredienter Fälle

Die Ermittlung der Anzahl prävalenter therapienaiver nicht resezierbarer Erwachsener in Stadien III und IV ist in Tabelle 3-P zusammen gefasst. Zunächst wurde die Anzahl nicht resezierbarer prävalenter Patienten in Stadium III abgeschätzt. Der Anteil resezierbarer Patienten in Stadium III bemisst sich in Abhängigkeit vom jeweiligen Substadium (Tabelle 3-M). Die Verteilung der prävalenten Patienten in Stadium III auf das jeweilige Substadium ist jedoch unbekannt (Tabelle 3-O). Daher wurde dieser Unsicherheit dadurch Rechnung getragen, indem der Anteil von 1,0 % nicht resezierbarer Patienten in Stadium IIIB als Minimum und der Anteil von 5,4 % nicht resezierbarer Patienten in Stadium IIIC als Maximum der Spannbreite angesetzt wurde (Tabelle 3-L). Es resultieren zwischen 65 und 351 nicht resezierbare prävalente Patienten in Stadium III. Von den 2377 prävalenten Patienten in Stadium IV sind 100 % nicht resezierbar (Tabelle 3-M). Die Addition der eben berechneten Populationen nicht resezierbarer prävalenter Patienten der Stadien III und IV ergibt insgesamt zwischen 2442 und 2728 Patienten, bei denen anschließend der Anteil *ohne* systemische Vorbehandlung abzuschätzen war.

In der Recherche zur Häufigkeit der systemischen Vorbehandlung von Patienten mit malignem Melanom in Deutschland konnte die Studie von Livingstone et al. (49) identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um eine prospektive deutschlandweite Kohortenstudie zur aktuellen Nachsorge und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom, die im April 2008 initiiert wurde. Von den 114 teilnehmenden dermatologischen Zentren hatten im

Jahr 2010 insgesamt 81 Zentren Verlaufsdaten zu den rekrutierten Patienten (N = 1006) dokumentiert. Danach erhielten im Jahr 2008 innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnose von den 95 Patienten in Stadium III insgesamt 54 Patienten eine systemische Behandlung, und von den 18 Patienten, die bis zum Jahr 2010 einen Progress zu Stadium III erlitten hatten, erhielten 7 Patienten eine systemische bzw. chemotherapeutische Behandlung (49). Von den insgesamt 113 Patienten in Stadium III erhielten demnach 61 Patienten (54 %) eine systemische Behandlung. Hierbei handelt es sich um kleine bis sehr kleine Stichprobengrößen. Daher wurde zur Berücksichtigung von Unsicherheit das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der Wahrscheinlichkeit einer systemischen bzw. chemotherapeutischen Behandlung [p = 61 / 113 = 0,5398 (54 %)] unter der Annahme der Normalverteilungsapproximation einer Binomialverteilung ermittelt. Diese Annahme ist statthaft, da die Voraussetzungen [n * p >5 und n * (1 - p) >5] erfüllt sind:

- n * p = 113 * 0,5398 = 61
- n * (1 - p) = 113 * (1 - 0,5398) = 113 * 0,4602 = 52

Nach der Formel 95 %-KI = p ± 1,96 * {[p * (1 - p)] / (n - 1)}^{0,5} resultieren dann folgende Grenzen des 95 %-KI:

- als Untergrenze des 95 %-KI ein Wert von p_u = 0,4475 (44,8 %)
- als Obergrenze des 95 %-KI ein Wert von p_o = 0,6321 (63,2 %)

In Ermangelung von Informationen zur systemischen Vorbehandlung von Patienten in Stadium IV wurde auch bei diesen Patienten die Spannbreite von 44,8 % als Minimum und 63,2 % als Maximum für den Anteil der Patienten mit systemischer Vorbehandlung angenommen. Ausgehend von den 2442 bis 2728 nicht resezierbaren prävalenten erwachsenen Patienten mit malignem Melanom in Stadien III und IV zusammen (Tabelle 3-P) sind demnach zwischen 1093 und 1725 erwachsene Patienten vorbehandelt. Entsprechend beläuft sich die Zahl *therapienaiver* nicht resezierbarer prävalenter Patienten mit malignem Melanom in Stadien III und IV zusammen auf 1004 bis 1349 Erwachsene (Tabelle 3-P).

Tabelle 3-P: Abschätzung der Anzahl der prävalenten therapienaiven Erwachsenen mit nicht resezierbarem Melanom in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

Charakteristika der Patienten mit mMEL im Jahr 2011	**Anzahl (n)[a]**
Stadium III	
Prävalente Erwachsene (Tabelle 3-O)	6508
Nicht resezierbare prävalente Erwachsene [Min. 1,0 %, Max. 5,4 % (45)]	65 – 351
Stadium IV	
Prävalente Erwachsene (Tabelle 3-O)	2377
Nicht resezierbare prävalente Erwachsene [100 % laut Tabelle 3-M]	2377
Stadien III und IV gesamt	
Nicht resezierbare prävalente Erwachsene	2442 – 2728
Vorbehandelte nicht resezierbare prävalente Erwachsene [Min. 44,8 %, Max. 63,2 % (49)]	1093 – 1725
Therapienaive nicht resezierbare prävalente Erwachsene	**1004 – 1349**

a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt.

Max. = Maximum; Min. = Minimum; mMEL = malignes Melanom

Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis der jeweiligen Anzahl prävalenter Erwachsener in den Stadien III und IV (Tabelle 3-O), der Resezierbarkeit in Stadium III (45) sowie des Anteils der Patienten mit systemischer bzw. chemotherapeutischer Vorbehandlung (49)

Zielpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt (neu-diagnostizierte und prävalente Patienten)

Die Berechnung der Zielpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt (inzidente und prävalente Patienten) findet sich in Tabelle 3-Q. Die neu-diagnostizierten (inzidenten) erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Tabelle 3-M), die definitionsgemäß therapienaiv sind, und die prävalenten therapienaiven erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Tabelle 3-P) ergeben zusammen eine Zielpopulation von 1748 bis 2093 Patienten.

BRAF-Mutation gemäß G-BA Definition

Gemäß G-BA Definition der ZVT ist die separate Darstellung für die Patientengruppe, bei der eine BRAF-V600-Mutation im Tumorgewebe nachweisbar ist, erforderlich. Durch eine Literaturrecherche zur Häufigkeit von BRAF-V600-Mutationen bei malignem Melanom wurden zwei Publikationen identifiziert, und zwar von Lee et al. aus dem Jahr 2011 (50) und von Menzies et al. aus dem Jahr 2012 (27). Gemäß Spruchpraxis des G-BA wurde der von Menzies et al. berichtete Anteil von 46 % der Patienten mit BRAF-V600-Mutation herangezogen. Wird dieser Anteil von 46 % auf die ermittelte Zielpopulation von 1748 bis 2093 Patienten übertragen, so sind 804 bis 963 Patienten BRAF-V600-Mutation-positiv und 944 bis 1130 Patienten BRAF-V600-Mutation-negativ (Tabelle 3-Q).

GKV-Population

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde von einem Anteil von 87,1 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 70,36 Mio. GKV-Versicherten im ersten Quartal 2014 laut KM1-Statistik (51) und den aktuellsten Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.03.2014 (80,82 Mio.) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (52). Es resultieren 1522 bis 1822 GKV-Patienten in der Zielpopulation, von denen 700 bis 838 Patienten BRAF-V600-Mutation-positiv und 822 bis 984 Patienten BRAF-V600-Mutation-negativ sind (Tabelle 3-Q).

Tabelle 3-Q: Berechnung der Zielpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt

Charakteristika der Zielpatienten mit mMEL	**Anzahl (n)[a]**
Inzidente (neu-diagnostizierte) nicht resezierbare Erwachsene (Tabelle 3-M)[b]	744
Prävalente therapienaive nicht resezierbare Erwachsene (Tabelle 3-P)	1004 – 1349
Patienten in der Zielpopulation insges. (inzidente und prävalente Erwachsene)	1748 – 2093
davon BRAF-positiv [46 % der Zielpopulation insges. (27)]	804 – 963
davon BRAF-negativ [54 % der Zielpopulation insges.]	944 – 1130
GKV-Patienten in der Zielpopulation [87,1 % der Zielpopulation insges.][c]	1522 – 1822
davon BRAF-positiv [46 % der GKV-Patienten (27)]	700 – 838
davon BRAF-negativ [54 % der GKV-Patienten]	822 – 984

a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt.

b) Inzidente (neu-diagnostizierte) Patienten sind definitionsgemäß nicht vorbehandelt.

c) Anteil der GKV-Population an der Bevölkerung.

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-negativ = BRAF-V600-Mutation-negativ; BRAF-positiv = BRAF-V600-Mutation-positiv; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mMEL = malignes Melanom

Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis der Zwischenergebnisse aus Tabelle 3-M und Tabelle 3-P, des Anteils von Patienten mit BRAF-positivem Tumor (27) sowie des Anteils der GKV-Population an der Bevölkerung (51, 52)

A3. Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen

Die Abschätzung der Anzahl dieser Patienten in der Zielpopulation geht von Tabelle 3-P aus. Die Anzahl der vorbehandelten erwachsenen GKV-Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen ergibt sich aus dem Anteil von 87,1 % der GKV-Population (51, 52) an der Anzahl von 1093 – 1725 vorbehandelten Erwachsenen (Tabelle 3-P). Es resultieren 951 – 1501 vorbehandelte GKV-Patienten in der Zielpopulation. Davon sind 46 % (27) oder 437 bis 690 Patienten BRAF-V600-Mutation-positiv und entsprechend 514 bis 811 Patienten BRAF-V600-Mutation-negativ.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: 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	A1: Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen[1] Melanomen, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Beträchtlich	700 – 838
Nivolumab	A2: Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen[1] Melanomen, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Erheblich	822 – 984
Nivolumab	A3: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen[1] Melanomen	Nicht quantifizierbar	951 – 1501
1) Definiert als nicht resezierbar oder metastasiert (Stadium III und IV). BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Anhand der Inzidenzraten des malignen Melanoms und weiterer relevanter Informationen (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) wurde die jeweilige Anzahl erwachsener Patienten in der GKV für jede der drei Patientengruppen ermittelt (Tabelle 3-1).

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt jeweils für die gesamte Patientengruppe vor (Modul 4 A, Abschnitt 4.4.3). Somit ist davon auszugehen, dass alle

- 700 bis 838 therapienaiven erwachsenen GKV-Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist,
- 822 bis 984 therapienaiven erwachsenen GKV-Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist,

- 951 bis 1501 vorbehandelten erwachsenen GKV-Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen

bei der Behandlung mit Nivolumab von dem in Tabelle 3-2 beschriebenen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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 inoffiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung 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 (www.rki.de) und die GEKID (www.gekid.de), wurden auf relevante Informationen hin durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed (www.pubmed.gov). In der Regel wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zum malignen Melanom recherchiert. Die aktuelle nationale S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ (Version Februar 2013), herausgegeben durch das Onkologische Leitlinienprogramm, wurde bei Fragestellungen zur Erkrankung und Behandlung als hochwertige evidenzbasierte Quelle für die Versorgung des malignen Melanoms in Deutschland in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 ebenso herangezogen wie die Leitlinie „Melanoma“ (Version März 2015) des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aus

den USA. Ferner wurde für die Stadieneinteilung des malignen Melanoms (TNM-Klassifikation) die international akzeptierte Klassifikation des AJCC verwendet. Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland wurde eine strukturierte Internetrecherche auf den Homepages von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Die Internetrecherche umfasste Suchen u.a. in den epidemiologischen und statistischen Datenbanken des RKI, der GEKID und des Statistischen Bundesamtes (Destatis). Weitere Daten zur Inzidenz neu-diagnostizierter Fälle wurden aus dem Artikel „Systematic Skin Cancer Screening in Northern Germany“ von Breitbart et al. aus dem Jahr 2012 herangezogen.

Für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms der nächsten 5 Jahre (2016 bis 2020) wurden Daten der GEKID aus den Jahren 2008 bis 2010 sowie aus den Jahren 2008 und 2012 des RKI für eine lineare Regression zur Abbildung des jeweiligen zukünftigen Trends bei Inzidenz und Prävalenz herangezogen. Die Berechnungen wurden mit dem Programm Microsoft® Office Excel® 2007 durchgeführt.

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden jeweils eine angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed sowie eine strukturierte Internetrecherche auf den Homepages des Bundesministeriums für Gesundheit, der ADT, einzelner Tumorzentren, des Statistischen Bundesamtes (Destatis), des GKV-Spitzenverbands und der GEKID durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Internet-basierte Handsuche mit der Suchmaschine Google Scholar für wissenschaftliche Fachtexte durchgeführt.

Da keine bundesweiten Angaben zur Inzidenz von neu-erkrankten Patienten bzw. zur Prävalenz nicht vorbehandelter sowie vorbehandelter Patienten mit malignem Melanom nach Krankheitsstadium bzw. Resezierbarkeit und BRAF-V600-Mutations-Status identifiziert werden konnten, wurden Informationen zu den einzelnen Fragestellungen beschafft und herangezogen.

Zur Darstellung der Inzidenz des malignen Melanoms wurden aktuelle Daten (Referenzjahr 2011) der GEKID verwendet, die im Jahr 2014 publiziert wurden.

Aktuelle Daten zur Stadienverteilung inzidenter maligner Melanome bei Erwachsenen konnten einem Vortrag zur Versorgungssituation bei malignen Melanomen in Deutschland von Klug et al. 2014 aus dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister e.V. (KoQK) und der ADT entnommen werden.

Hinsichtlich der Frage nach der Resezierbarkeit des malignen Melanoms in den verschiedenen Krankheitsstadien wurde eine strukturierte Literaturrecherche durchgeführt. Da bei Testsuchen mit Begriffen wie „unresectable[Tiab] oder "non-resectable"[Tiab]“ hinsichtlich Sensitivität und Spezifität keine guten Rechercheergebnisse erzielt wurden, wurde die Recherche unter Berücksichtigung allgemeiner epidemiologischer Begriffe durchgeführt. Die Recherche wurde auf Daten aus Deutschland und Veröffentlichungen in den letzten 10 Jahren beschränkt. Nachfolgend ist der Suchstring der am 20.03.2015 in PubMed durchgeführten Recherche zur Resezierbarkeit bei malignem Melanom dargestellt.

Tabelle 3-R: Suche in PubMed: Resezierbarkeit bei malignem Melanom

		Begriffe	**Treffer**
Indikation	#1	"Melanoma"[Mesh]	75 073
	#2	"melanoma"[tiab]	80 821
	#3	Melanom*[tiab]	85 137
	#4	#1 OR #2 OR #3	99 904
Epidemiologie	#5	incidence[mesh] OR inciden*[tiab]	704 028
	#6	prevalence[mesh] OR prevalen*[tiab]	549 348
	#7	epidemiology[subheading] OR epidemiolog*[tiab]	1 738 264
	#8	frequency[tiab]	612 867
	#9	occurence[tiab]	1 603
	#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2 852 391
Studientyp	#11	(Prospective Studies[Mesh] OR (prospective [tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))) OR (Retrospective Studies[Mesh] OR (retrospective[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))) OR (Longitudinal Studies[Mesh] OR (longitudinal[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])))OR (Follow-Up Studies[Mesh] OR (follow-up[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))) OR (Cohort Studies[Mesh] OR (cohort[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))) OR (Cross-Sectional Studies[Mesh] OR cross-sectional[tiab]) OR (Registries[Mesh] OR (regist*[tiab] and (data [tiab] or analys*[tiab] or study[tiab] OR studies[tiab]))) OR (observational[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])) OR (population[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))	2 587 655
Kombination	#12	#4 AND #10 AND #11	7 470
Land	#13	german* [tiab] OR Germany[Mesh]	184 587
Kombination	#14	#4 AND #10 AND #11 AND #13	252
Filter	#15	Filters activated: Publication date from 2005/03/20 to 2015/03/20, Humans, English, German	108

Über eine zusätzliche Handsuche (Homepages des RKI, der GEKID, des Statistischen Bundesamtes, der Krebsregister der Länder und des Tumorzentrums München) wurden keine

zusätzlich relevanten Quellen mit Datenmaterial für Deutschland identifiziert, sodass insgesamt 108 publizierte Abstracts bzw. Datenquellen vorlagen. Zwei Reviewer prüften unabhängig voneinander in Titel und Abstracts auf Relevanz hinsichtlich der Fragestellung (Filter 1). Zuvor wurden entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Ausschlussgründe waren:

- A1: Andere Indikation/kein Melanom
- A2: Keine Angabe zu Stadieneinteilung
- A3: Keine Angabe zur Resezierbarkeit
- A4: Spezifische(s) Population/Setting mit Vorabselektion
- A5: Mehrfachpublikation
- A6: Ausschließlich Daten für andere Länder als Deutschland
- A7: Sprache falsch (kein Englisch, kein Deutsch)
- A8: Studienzeitraum falsch

Nach dieser Selektion wurden 23 Publikationen als potenziell relevant erachtet. Von diesen erfolgte eine Volltextbewertung (Filter 2), wiederum durch zwei Reviewer unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der oben genannten definierten Ausschlusskriterien. Diskrepanzen kamen weder bei Filter 1 noch bei Filter 2 zustande. In den 23 Volltextpublikationen wurden keine relevanten Ergebnisse identifiziert, die für die Fragestellung der Resezierbarkeit bei malignem Melanom herangezogen werden konnten.

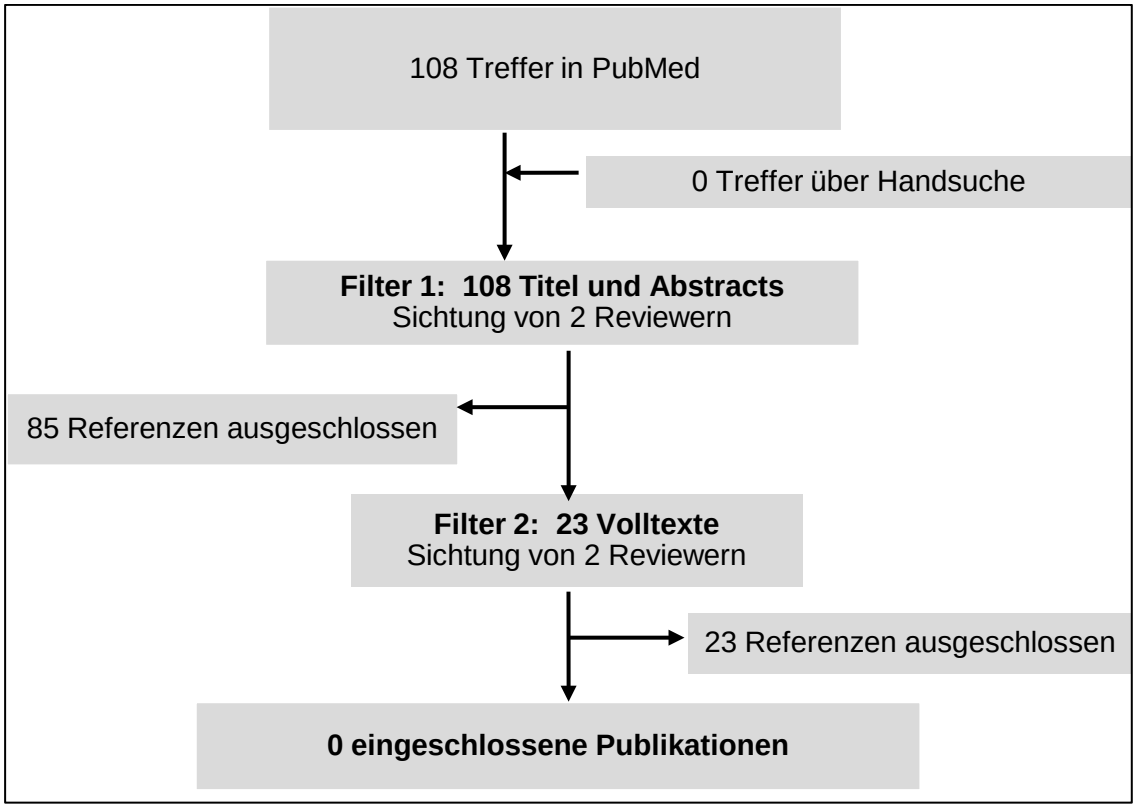

Abbildung 3-7: Flussdiagramm zur Identifikation von Publikationen zur Resezierbarkeit bei malignem Melanom in Deutschland

Die oben beschriebene strukturierte Recherche zur Resezierbarkeit des malignen Melanoms lieferte keine verwertbaren Ergebnisse. Daher wurden Daten aus dem US-Amerikanischen Programm „Surveillance Epidemiology and End Results (SEER17)“ des National Cancer Institute herangezogen. Diese Daten enthalten Angaben zur Resezierbarkeit nach Substadien von malignem Melanom in den Krankheitsstadien III und IV und waren bereits in einem anderen Dossier verwendet worden.

Aufgrund fehlender Angaben zur Verteilung der inzidenten Fälle von malignem Melanom nach Substadien in den von Klug et al. 2014 publizierten Daten der KoQK und ADT wurden Daten des Tumorregisters München verwendet, die eine Ermittlung des prozentualen Anteils des jeweiligen Substadiums am Hauptstadium erlauben.

Die Anzahl der Sterbefälle wegen malignen Melanoms wurde der offiziellen Todesursachenstatistik vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2011 entnommen. Die Studie von Weide et al. 2013 lieferte die Überlebensrate von Patienten mit malignem Melanom in Stadium III und die Meta-Analyse von Korn et al. 2008 diejenige von Patienten mit malignem Melanom in Stadium IV.

Daten der prospektiven deutschlandweiten Kohortenstudie zur aktuellen Nachsorge und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom von Livingstone et al. 2014 dienten zur Abschätzung des Anteils von Patienten mit malignem Melanom, die eine systemische bzw. chemotherapeutische Vorbehandlung erhielten.

Zur Häufigkeit von BRAF-Mutationen bei malignem Melanom wurde eine strukturierte Literaturrecherche in PubMed durchgeführt. Nachfolgend ist der Suchstring der am 10.03.2015 durchgeführten Recherche zu BRAF-Mutationen bei malignem Melanom dargestellt.

Tabelle 3-S: Suche in PubMed: BRAF-Mutationen bei malignem Melanom

		Begriffe	**Treffer**
Indikation	#1	"Melanoma"[Mesh] OR "Melanoma"[Tiab] OR Melanom*[Tiab]	99 879
BRAF-Mutation	#2	"Proto-Oncogene Proteins B-raf"[Mesh]	3996
	#3	BRAF[Tiab]	5600
	#4	#2 OR #3	6600
Epidemiologie	#5	incidence[Mesh] OR inciden*[Tiab]	703 797
	#6	prevalence[Mesh] OR prevalen*[Tiab]	549 118
	#7	epidemiology[subheading] OR epidemiolog*[Tiab]	1 737 890
	#8	frequency[Tiab] OR frequenc*[Tiab]	694 397
	#9	occurence[Tiab]	1602
	#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2 919 403
Kombination	#11	#1 AND #4 AND #10	488
Filter	#12	Filters activated: Humans, English, German.	398

Durch zwei Reviewer wurden unabhängig voneinander diese Treffer in einem ersten Schritt (Filter 1) durch Sichtung von Titel und Abstract auf die Relevanz hinsichtlich der Fragestellung geprüft. Zuvor wurden entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Für diese Suche wurde kein Filter hinsichtlich des Publikationszeitraumes gesetzt, da die mit der Entwicklung des Melanoms assoziierte BRAF-Mutation erst seit dem Jahr 2002 bekannt ist und alle bisher publizierte Literatur identifiziert werden sollte. Für jede ausgeschlossene Literaturstelle wurde nur ein Ausschlussgrund dokumentiert, auch wenn mehrere Ausschlussgründe zutreffend gewesen wären.

Ausschlussgründe in Filter 1 waren:

- A1: Andere Indikation/kein Melanom
- A2: Keine Häufigkeitsangabe zu BRAF-Mutationen
- A3: Sprache falsch (kein Englisch, kein Deutsch)
- A4: Spezifische(s) Population/Setting mit Vorabselektion, z.B. bei Patienten mit Schleimhautmelanom
- A5: Ethnische Zugehörigkeit ausschließlich Nicht-Kaukasier (z.B. Asiaten)

Nach dieser Selektion wurden 56 Publikationen als potenziell relevant erachtet. Von diesen erfolgte eine Volltextbewertung wiederum durch zwei Reviewer unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der oben genannten Ausschlusskriterien (Filter 2). Diskrepanzen kamen weder bei Filter 1 noch bei Filter 2 zustande und wären ggf. durch Diskussion oder das Hinzuziehen eines dritten Reviewers aufgelöst worden. Von den 56 Volltextpublikationen wurden 54 Publikationen ausgeschlossen. Es verblieben die Meta-Analyse von Lee et al. 2011 und die Studie von Menzies et al. 2012. Gemäß Spruchpraxis des G-BA wurde ausschließlich die Studie von Menzies et al. 2012 zur Häufigkeit von BRAF-Mutationen bei malignem Melanom herangezogen.

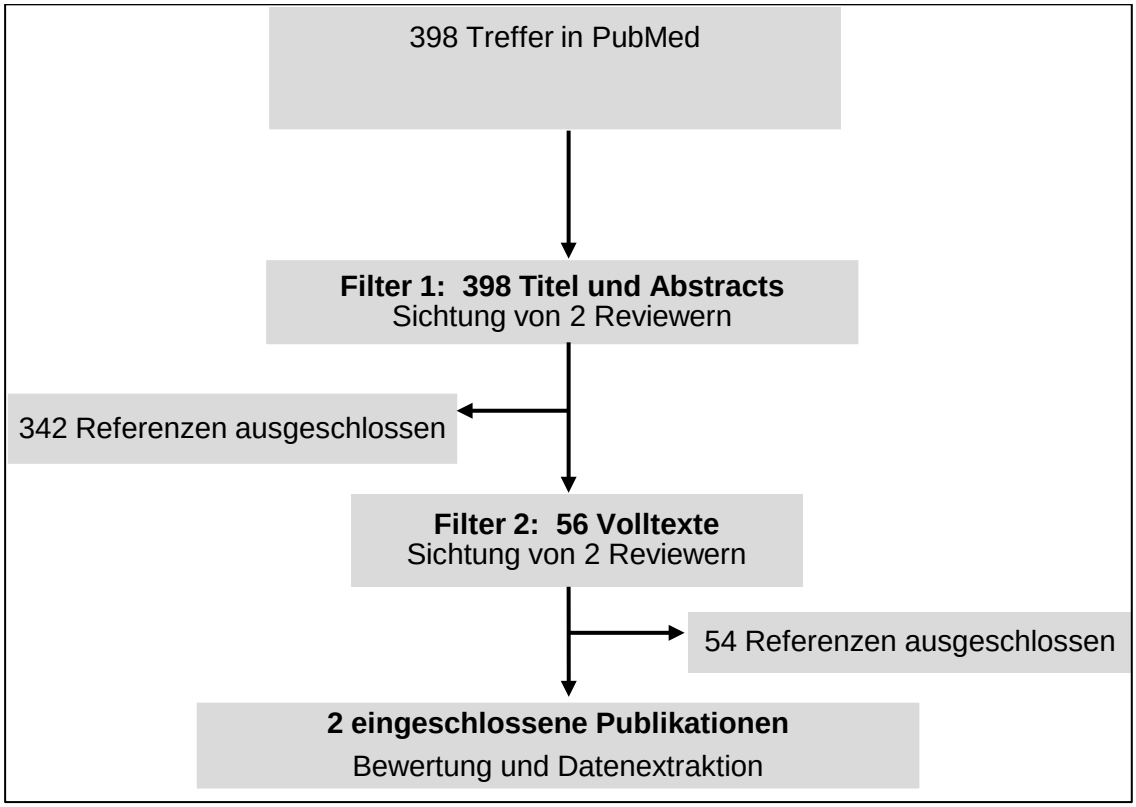

Abbildung 3-8: Flussdiagramm zur Identifikation von Publikationen zu BRAF-Mutationen bei malignem Melanom

Zur Bestimmung des Anteils von GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Kennzahlen der GKV und Daten des Statistischen Bundesamtes (Destatis) herangezogen. Informationen zur Anzahl der GKV-Versicherten im ersten Quartal 2014 wurden einer Publikation des GKV-Spitzenverbands entnommen. Die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.03.2014 stammen vom Statistischen Bundesamt und basieren auf dem Zensus 2011.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden Tabelle 3-1 sowie insbesondere den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 A dieses Dossiers entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. DIMDI. ICD-10-GM Version 2015. Kapitel II Neubildungen (C00-D48). Available from: http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/block-c43-c44.htm.
2. Sebastian G, Herrmann A. Klinik des primären Melanoms. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. 106-126. Heidelberg: Springer; 2006.
3. Anastassiou G, Bornfeld N. Therapie des Aderhautmelanoms. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. p. 223-32.
4. Figl A, Hauschild A, Schadendorf D. Behandlung von Melanomen der Schleimhäute und Meningen. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. p. 216-21.
5. 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.
6. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. Genes & development. 2006;20(16):2149-82.
7. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(4):527-34.
8. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., editors. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Berlin: ; 2013.
9. Bauer J. Risikofaktoren des Melanoms. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. p. 65-81.
10. Breitbart EW, Volkmer B, Voss S, Greinert R. Prävention von Hautkrebs. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. p. 83-95.
11. 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.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening. BAnz. Nr. 37 (S 871) vom 06.03.2008. 15. November 2007.
13. 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.
14. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(36):6199-206.
15. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(16):3622-34.
16. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. Skin pharmacology and applied skin physiology. 2001;14(5):280-90.
17. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Version 1.1. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. Stand: Februar 2013.
18. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juni 2015.
19. 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 - Vemurafenib. 6. März 2014.
20. 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 - Vemurafenib. 6. September 2012.
21. 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. 2. August 2012.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignem Melanom. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 86. Köln: 2011.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 209. Köln: 2014.
24. Novartis Pharma. Fachinformation. Tafinlar® Hartkapseln. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH; Stand: Mai 2015. Available from: http://www.fachinfo.de.
25. Roche Pharma AG. Fachinformation. Zelboraf®: Roche Pharma AG; Stand: April 2015. Available from: http://www.fachinfo.de.
26. Flaherty KT, McArthur G. BRAF, a target in melanoma: implications for solid tumor drug development. Cancer. 2010;116(21):4902-13.
27. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(12):3242-9.
28. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015.
29. European Medicines Agency. Assessment report Yervoy. International non-proprietary name: IPILIMUMAB. Procedere No. EMEA/H/C/002213/II/0008. London: EMA, 24 October 2013.
30. European Medicines Agency. Assessment report Zelboraf. Vemurafenib. Procedure No.: EMEA/H/C/002409. London: EMA, 15 December 2011.

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 203. Köln: 2013.
32. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie Melanom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Oktober 2014.
33. Falkson G, Van der Merwe AM, Falkson HC. Clinical experience with 5-(3,3-bis(2-chloroethyl)-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (NSC-82196) in the treatment of metastatic malignant melanoma. Cancer chemotherapy reports Part 1. 1972;56(5):671-7.
34. Hill GJ, 2nd, Moss SE, Golomb FM, Grage TB, Fletcher WS, Minton JP, et al. DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. Cancer. 1981;47(11):2556-62.
35. Luce JK, Thurman WG, Isaacs BL, Talley RW. Clinical trials with the antitumor agent 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide(NSC-45388). Cancer chemotherapy reports Part 1. 1970;54(2):119-24.
36. European Medicines Agency. CHMP assessment report Tafinlar. International non-proprietary name: DABRAFENIB. Procedure No EMEA/H/C/002604/0000. London: EMA, 27 June 2013.
37. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version 3.2015.
38. GEKID. Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. "Der GEKID Atlas". Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland (Datenlieferung Dezember 2013). Lübeck: 2014.
39. Robert Koch-Institut, editor. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 22 - Hautkrebs. Berlin: RKI; 2004.
40. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., editors. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Berlin: ; 2010.
41. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., editors. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Berlin: ; 2012.
42. Robert Koch-Institut, editor. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI; 2010.
43. GEKID. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland - Neuerkrankungen (Inzidenz) Krebs [Datenstand Dezember 2013]. 2014.
44. Klug SJ, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C, editors. Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland. 31 Deutscher Krebskongress 20. Februar 2014; Berlin.
45. Roche Pharma AG. 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.
46. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom Krankheitsbild. Datenbankstand: 30.04.2013.
47. Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Todesursachen in Deutschland. 2011. Fachserie 12 Reihe 4. Wiesbaden: 2012.
48. Weide B, Faller C, Buttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK, et al. Prognostic factors of melanoma patients with satellite or in-transit metastasis at the time of stage III diagnosis. PloS one. 2013;8(4):e63137.

49. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Hauschild A, Rompel R, Trefzer U, et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. The British journal of dermatology. 2014.
50. Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. The British journal of dermatology. 2011;164(4):776-84.
51. GKV-Spitzenverband (Hrsg.). Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Zuletzt aktualisiert: September 2014. Berlin: 2014.
52. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 am 31.03.2014 Wiesbaden, 2015. Available from: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben

sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: 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)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	• Therapienaive Patienten, BRAF+ • Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten	Zyklisch: einmal alle 2 Wochen	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vemurafenib	• Therapienaive Patienten, BRAF+ • Vorbehandelte Patienten, BRAF+	Kontinuierlich: täglich	365	1
DTIC	• Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten	Zyklisch: einmal alle 3 Wochen	17	1
Ipilimumab	• Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten	Zyklisch: einmal alle 3 Wochen für maximal vier Infusionen	4	1
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); DTIC = Dacarbazin				
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

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

Angaben zum Behandlungsmodus mit Nivolumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Nivolumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Opdivo® (1).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Nivolumab einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion zu verabreichen. Für die Berechnung ergibt sich daraus ein Behandlungstag pro Zyklus. Die Behandlung soll solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird. Eine Dosiseskalation oder -reduktion wird nicht empfohlen. Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. Eine Maximaldauer für die Behandlung wird nicht angegeben, daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 26 Zyklen pro Jahr angenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Vemurafenib

Gemäß Fachinformation soll Vemurafenib täglich verabreicht werden und die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden“ (2). Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Vemurafenib nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen.

Angaben zum Behandlungsmodus von DTIC

In den Fachinformationen zu DTIC-Präparaten sind verschiedene Angaben zum Behandlungsmodus bei der Behandlung des malignen Melanoms aufgeführt: DTIC kann als Monotherapie alle 3 Wochen entweder an den ersten 5 Tagen oder am ersten Tag des Zyklus verabreicht werden (3, 4). In den Studien CA209-066 und CA209-037 wurde DTIC jeweils am ersten Tag eines Zyklus verabreicht (5, 6).

Zur Darstellung der Kosten der Behandlung wird daher folgender Behandlungsmodus berücksichtigt:

- DTIC: Zyklisch an 1 Tag alle 3 Wochen

Der Therapiemodus mit 850 mg DTIC als Einmalgabe alle 3 Wochen entspricht den Angaben der Fachinformationen (3, 4). Dieser Modus ist mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie (7) vereinbar und wurde im Beschluss des G-BA zu Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 05.06.2014 (8) angewendet. Der Modus DTIC 1000 mg einmal alle 3 Wochen entspricht der Vorgehensweise in den Studien CA209-066 sowie CA209-037, liegt ebenfalls im Rahmen der Dosierungsempfehlungen der genannten S3-Leitlinie (7) und wurde im Beschluss des G-BA vom 06.03.2014 zu Vemurafenib zugrunde gelegt (9).

Eine Maximaldauer für die Behandlung wird nicht angegeben, daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 17 Zyklen pro Jahr angenommen (s.a. (9)).

Angaben zum Behandlungsmodus von Ipilimumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Ipilimumab entsprechen der Dosierungsempfehlung laut Fachinformation (10). Die empfohlene Behandlung besteht aus der parenteralen Gabe alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen (Induktionsregime). Daraus ergeben sich insgesamt 4 Behandlungstage für Ipilimumab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab	• Therapienaive Patienten, BRAF+ • Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten	Zyklisch: einmal alle 2 Wochen	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Vemurafenib	• Therapienaive Patienten, BRAF+ • Vorbehandelte Patienten, BRAF+	Kontinuierlich: täglich	365
DTIC	• Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten	Zyklisch: einmal alle 3 Wochen	17
Ipilimumab	• Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten	Zyklisch: einmal alle 3 Wochen für maximal vier Infusionen	4
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); DTIC = Dacarbazin			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	• Therapienaive Patienten, BRAF+ • Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten	26	240 mg pro Behand-lungstag	6240 mg (Eine DDD ist bisher noch nicht festgelegt) 26 Durchstechflaschen à 40 mg + 52 Durchstechflaschen à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vemurafenib	• Therapienaive Patienten, BRAF+ • Vorbehandelte Patienten, BRAF+	365	2 mal 960 mg pro Tag	365 DDD (DDD-Festlegung Vemurafenib 1920 mg oral) 2920 Tabletten à 240 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
DTIC	• Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten	17	1700-2000 mg pro Behand-lungstag	289 – 340 DDD (DDD-Festlegung Dacarbazin 100 mg parenteral) je 17 Durchstechflaschen à 1000 mg, 500 mg und 200 mg oder 34 Durchstechflaschen à 1000 mg
Ipilimumab	• Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten	4	250 mg pro Behand-lungstag	1000 mg[1] 4 Durchstechflaschen à 50 mg + 4 Durchstechflaschen à 200 mg
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); DDD = Defined Daily Dose; DTIC = Dacarbazin; mg = Milligramm 1) Die Arbeitsgruppe ATC / DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) hat abweichend von der Empfehlung der WHO (nämlich keine DDD) (11), eine nationale DDD (10mg / kg) ohne weitere Erläuterung bzgl. des Induktionsregimes vorgeschlagen (12). B-MS hält dies für nicht sachgerecht (13) und stellt den Verbrauch in mg / Jahr dar.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zu den berücksichtigten Wirkstoffen betreffend Dosierung und Anwendungsfrequenz in den Fachinformationen bzw. der S3-Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Melanoms. Aus diesen Angaben und der in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Behandlungsdauer wurden die Behandlungstage pro Patient und Jahr abgeleitet. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Für Wirkstoffe, die individuell dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche entsprechend dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes berechnet (14). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 76,3 kg und die

durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois (15) die durchschnittliche Körperoberfläche mit 1,89 m^2 berechnet:

$$\text{Körperoberfläche} = \text{Körpergewicht}^{0,425} * \text{Körpergröße}^{0,725} * 71,84$$

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. Demnach ist auch für die Körperoberfläche keine Differenzierung vorzunehmen.

Alle Angaben zu DDD-Festlegungen wurden der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) entnommen (12).

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen (16).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

Nivolumab wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation von Opdivo® 10 mg/ml alle zwei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht infundiert (1). Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg ergibt sich eine Dosis von je 228,9 mg, für die je Behandlungstag eine Durchstechflasche zu 4 ml (entspr. 40 mg) und zwei Durchstechflaschen zu 10 ml (entspr. je 100 mg) einzusetzen sind (1).

Für Nivolumab wurde bisher in der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung des DIMDI keine DDD publiziert (12).

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden folglich pro Patient 6240 mg (also 26 Durchstechflaschen zu 40 mg und 52 Durchstechflaschen zu 100 mg) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Vemurafenib

Laut Fachinformation wird Vemurafenib kontinuierlich in einer Dosis von zweimal 960 mg täglich (je 4 Tabletten à 240 mg morgens und abends) verabreicht (2). Dies entspricht 2920 Tabletten pro Jahr.

Aus der empfohlenen täglichen Dosis ergibt sich entsprechend der DDD-Festlegung von 1920 mg eine jährliche Menge von 365 DDD:

240 mg * 8 Tabletten pro Tag * 365 Behandlungstage pro Jahr / 1920 mg = 365 DDD.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von DTIC

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von DTIC wird entsprechend den Angaben der Fachinformationen und der S3-Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Melanoms berechnet (3, 4).

Danach werden jährlich an 17 Tagen je 850 mg bzw. 1000 mg je m^2 Körperoberfläche verabreicht. Daraus ergibt sich je Behandlungstag eine Dosis von 1606,5 mg, was dem Verbrauch je 1 Durchstechflasche der Wirkstärken 1000 mg, 500 mg und 200 mg DTIC entspricht, bzw. je Behandlungstag eine Dosis von 1890 mg, entsprechend einem Verbrauch von 2 Durchstechflaschen der Wirkstärke 1000 mg DTIC.

Daraus ergibt sich entsprechend der DDD-Festlegung von 100 mg eine jährliche Menge von 289-340 DDD:

(1000 mg + 500 mg + 200 mg) * 1 Durchstechflasche pro Tag * 17 Behandlungstage pro Jahr/100 mg = 289 DDD

1000 mg * 2 Durchstechflaschen pro Tag * 17 Behandlungstage pro Jahr/100 mg = 340 DDD

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ipilimumab

Laut Fachinformation liegt das empfohlene Induktionsregime über maximal vier Infusionen Ipilimumab bei 3 mg / kg Körpergewicht (10), was bei einem durchschnittlichen Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg (14) einer Dosis von je 228,9 mg entspricht. Laut Fachinformation von Ipilimumab ist nicht verwendetes Arzneimittel („Anbruch“) innerhalb von 24 Stunden weiterzuverwenden oder zu entsorgen (10).

Die in Tabelle 3-5 vorgenommene Berechnung folgt der Spruchpraxis des G-BA, *eventuell* entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen (16). Demnach geht die Berechnung von 250 mg pro Infusion (eine Durchstechflasche à 10 ml mit 50 mg Ipilimumab und eine Durchstechflasche à 40 ml mit 200 mg Ipilimumab) respektive in Summe von 1000 mg (bis zu 4 x 250 mg) für die einmalige Induktionstherapie aus. Dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 200 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der jeweiligen patientenindividuellen Therapie (Ipilimumab, Vemurafenib oder DTIC)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht den bereits oben aufgeführten Angaben zu Ipilimumab, Vemurafenib sowie DTIC.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 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.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nivolumab (Opdivo® 40 mg) 1 Durchstechflasche	731,65 €[1]	689,98 € [1,77 €[3]; 39,90 €[4]]
Nivolumab (Opdivo® 100 mg) 1 Durchstechflasche	1803,94 €[1]	1702,42 € [1,77 €[3]; 99,75 €[4]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Vemurafenib (Zelboraf® 240 mg) 56 Tabletten	1892,20 €[2]	1785,64 € [1,77 €[3]; 104,79 €[4]]
DTIC (Detimedac® 200 mg) 10 Durchstechflaschen	415,56 €	282,79 € [1,77 €[3]; 131,00 €[4]]
DTIC (Detimedac® 500 mg) 1 Durchstechflasche	112,13 €	72,78 € [1,77 € [3)]; 37,58 € [4)]]
DTIC (Detimedac® 1000 mg) 1 Durchstechflasche	213,27 €	130,71 € [1,77 €[3]; 80,79 €[4]]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Ipilimumab (Yervoy® 5 mg/ml) 1 Durchstechflasche zu 10 ml [= 50 mg]	3957,73 €[2]	3733,21 € [1,77 €[3]; 222,75 €[4]]
Ipilimumab (Yervoy® 5 mg/ml) 1 Durchstechflasche zu 40 ml [= 200 mg]	15.658,95 €[2]	14.766,17 € [1,77 €[3]; 891,01 €[4]]
1) Preis nach aktuellen Angaben der Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH – IFA (17). 2) Abgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130 b SGB V. 3) Rabatt nach § 130 SGB V. 4) Rabatt nach § 130a SGB V. DTIC = Dacarbazin; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mg = Milligramm; ml = Milliliter Stand Lauer-Taxe: 01.06.2015 (18-23)		

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

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Es wurden jeweils die aktuellen Apothekenabgabepreise entsprechend der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.06.2015 berücksichtigt (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem) (18-23).

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

Die Preise der nachfolgend angegebenen Packungen entsprechen somit immer der GKV-Perspektive.

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Die Berechnung der Kosten von Nivolumab wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination von Opdivo® 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche) und Opdivo® 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche) mit den aktuell für die Lauer-Taxe vorgesehenen Apothekenabgabepreisen vorgenommen (17).

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 689,98 € für eine Packung Opdivo® 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche à 40 mg) sowie 1702,42 € für eine Packung Opdivo® 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche à 100 mg).

Angaben zu den Kosten von Vemurafenib

Zur Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten wird der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe für eine Packung mit 56 Filmtabletten Zelboraf® 240 mg herangezogen, woraus sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte Kosten von 1785,64 € pro Packung ergeben (23). Die Kosten pro Tablette liegen somit bei 31,89 €.

Angaben zu den Kosten von DTIC

Um die für die verschiedenen dargestellten Therapieschemata genannten Mengen von DTIC zu erreichen, werden folgende Packungen benötigt, deren Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe aufgeführt sind:

DETIMEDAC 200 mg mit 10 Durchstechflaschen für 282,79 € (28,28 € je Durchstechflasche) (19),

DETIMEDAC 500 mg mit 1 Durchstechflasche für 72,78 € (18),

DETIMEDAC 1000 mg mit 1 Durchstechflasche für 130,71 € (20).

Angaben zu den Kosten von Ipilimumab

Für die Anwendung von Ipilimumab sind 10 ml Durchstechflaschen zu 50 mg Ipilimumab und 40 ml Durchstechflaschen zu 200 mg Ipilimumab erforderlich, die jeweils einzeln abgepackt sind. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe kostet YERVOY 50 mg 3733,21 € und YERVOY 200 mg kostet in der GKV-Perspektive 14.766,17 € (21, 22).

Angaben zu den Kosten der jeweiligen patientenindividuellen Therapie (Ipilimumab, Vemurafenib oder DTIC)

Die Tabelle enthält alle erforderlichen Angaben zur patientenindividuellen Therapie mit Ipilimumab, Vemurafenib oder DTIC bei vorbehandelten Patienten.

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Art der Leistung**	**Kosten pro Einheit (in Euro)**	**Anzahl pro Zyklus**	**Anzahl pro Patient pro Jahr**	**Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	26	1846,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Vemurafenib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
DTIC	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1	17	1377,00
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	4	284,00
DTIC = Dacarbazin					

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert (u.a. (24-26).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

> „Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten

> Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.
>
> Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 Euro pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. 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 und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar."

Die Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen" der Hilfstaxe wurde zum 01.01.2015 geändert (27, 28). Die pauschalen Zuschläge sind nun wie folgt abzurechnen: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig."

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € bzw. 81,00 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet.

Nachfolgend wird für die berücksichtigten Wirkstoffe dargelegt, ob und warum ein Zuschlag für die Berechnung berücksichtigt wurde. Grundlage waren jeweils die Fachinformationen der Wirkstoffe.

Nivolumab: Die intravenöse Verabreichung des Wirkstoffes in der für den Patienten benötigten Menge kann sowohl ohne Verdünnung des Konzentrates als auch nach Verdünnung erfolgen, wobei in jedem Fall die vorherige Überführung in ein Infusionsbehältnis unter aseptischen Bedingungen und unter Einsatz eines Sterilfilters erforderlich ist. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden. (1). Daher wird für die Kostenberechnung der pauschale Zuschlag für die Herstellung einer Antikörper-haltigen Zubereitung von 71,00 € berücksichtigt.

Vemurafenib: Vemurafenib wird oral in Tablettenform verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

DTIC: Für DTIC wird empfohlen, die Zubereitung der Infusionslösung durch geschultes Personal unter Wahrung der erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen entsprechend den jeweils gültigen Sicherheitsrichtlinien für die Handhabung zytotoxischer Wirkstoffe vornehmen zu lassen (3, 4). Daher wird für die Kostenberechnung ein Zuschlag für die Zubereitung einer Zytostatika-haltigen Lösung von 81,00 € je applikationsfähiger Einheit berücksichtigt.

Ipilimumab: Die intravenöse Verabreichung kann in der für den Patienten benötigten Menge sowohl ohne Verdünnung des Konzentrates als auch nach Verdünnung erfolgen, wobei in jedem Fall die vorherige Überführung in ein Infusionsbehältnis unter aseptischen Bedingungen und unter Einsatz eines Sterilfilters erforderlich ist. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden (10). Daher wird für die Kostenberechnung der pauschale Zuschlag für die Herstellung einer Antikörper-haltigen Zubereitung von 71,00 € berücksichtigt.

Patientenindividuelle Therapie (Ipilimumab, Vemurafenib oder DTIC) bei vorbehandelten Patienten: Die Berücksichtigung sonstiger GKV-Leistungen erfolgt entsprechend den oben beschriebenen Angaben zu Ipilimumab, Vemurafenib sowie DTIC.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	• Therapienaive Patienten, BRAF+ • Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vemurafenib	• Therapienaive Patienten, BRAF+ • Vorbehandelte Patienten, BRAF+	entfällt	entfällt	entfällt
DTIC	• Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten	entfällt	entfällt	entfällt
Ipilimumab	• Therapienaive Patienten, BRAFwt • Vorbehandelte Patienten	entfällt	entfällt	entfällt
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); DTIC = Dacarbazin; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Melanom-Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt (29, 30).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 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 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – entfällt

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
entfällt	entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) – entfällt

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**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. 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 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro[1]**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab	Therapienaive Patienten, BRAF+	108.311,32 (106.465,32 + 1846,00)	75.817.924,00 bis 90.764.886,16
	Therapienaive Patienten, BRAFwt		89.031.905,04 bis 106.578.338,88
	Vorbehandelte Patienten		103.004.065,32 bis 162.575.291,32
	Vorbehandelte Patienten, BRAF+		47.332.046,84 bis 74.734.810,80
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Vemurafenib	Therapienaive Patienten,	93.108,37 (93.108,37 + 0)	65.175.859,00 bis

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro[1]**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
	BRAF+		78.024.814,06
DTIC	Therapienaive Patienten, BRAFwt	5317,07 (3940,07 + 1377,00) bis 5821,14 (4444,14 + 1377,00)	4.370.631,54 bis 5.728.001,76
Ipilimumab	Therapienaive Patienten, BRAFwt	74.281,52 (73.997,52 + 284,00)	61.059.409,44 bis 73.093.015,68
Ipilimumab als patientenindividuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten	74.281,52 (73.997,52 + 284,00)	70.641.725,52 bis 111.496.561,52
Vemurafenib als patientenindividuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten, BRAF+	93.108,37 (93.108,37 + 0)	40.688.357,69 bis 64.244.775,30
DTIC als patientenindividuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten	5317,07 (3940,07 + 1377,00) bis 5821,14 (4444,14 + 1377,00)	5.056.533,57 bis 8.737.531,14

1) Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung der Infusionslösung, jeweils pro Patient und Jahr.

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); DTIC = Dacarbazin; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

a) Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Therapie des malignen Melanoms im fortgeschrittenen Stadium unterliegt seit 2011 einer starken Dynamik. Mit Ipilimumab und Nivolumab konnten innerhalb von kurzer Zeit zwei unterschiedliche immunonkologische Therapieansätze entwickelt werden, die erstmalig eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber DTIC, dem bis dato zumindest noch in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit BRAF-Mutations-negativen Tumoren alten Goldstandard klinischer Studien, und damit im Indikationsgebiet überhaupt nachweisen konnten. Für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation sind mit Vemurafenib und Dabrafenib weitere neue und effektive Therapieoptionen verfügbar. Zudem befinden sich weitere Substanzen und Substanzkombinationen zur Behandlung des malignen Melanoms kurz vor der Zulassung, im Zulassungsprozess bzw. in der klinischen Entwicklung der Phase III. Nivolumab zeigt gegenüber den zugelassenen Therapieoptionen deutliche Verbesserungen des Gesamtüberlebens bzw. Ansprechens, sowie der Verträglichkeit.

Therapieentscheidungen, auch von möglichen Therapiesequenzen, sind im Falle einer indizierten antineoplastischen Therapie gemäß der gültigen S3-Leitlinien patientenindividuell unter Berücksichtigung des Mutationsstatus der Tumors und der klinischen Faktoren Tumorlast und Progressionsdynamik zu treffen (7). Insbesondere bei vorbehandelten Patienten sind die Therapieoptionen sehr heterogen.

Aufgrund der Studienergebnisse bei therapienaiven Patienten (s. Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3 zu den Fragestellungen A1 sowie A2-1 und Vergleich A2-2) in Verbindung mit dem unabhängig vom BRAF-Status zugelassenen Anwendungsgebiets wird erwartet, dass Nivolumab als bevorzugte Erstlinientherapie Einsatz finden wird, während die bislang zugelassenen Therapieoptionen vorwiegend in nachgelagerten Therapielinien verordnet werden.

Aufgrund der hohen Marktdynamik und der dadurch entstehenden therapeutischen Vielfalt sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus wird der künftige Einsatz durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt jeder Therapieentscheidung beeinflusst, zu denen keine hinreichend belastbaren Daten vorliegen, die das Ausmaß vom Einfluss dieser Faktoren beschreiben. Eine begründete und belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Nivolumab ist aus diesen Gründen 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, da anzunehmen ist dass ein Teil der Patienten aus klinischen Gründen wie der allgemeinen Konstitution des Patienten, dem Vorliegen anderer Grunderkrankungen oder der Aggressivität des Tumors, sowie individueller Nutzenabwägungen und Präferenzen von Patienten oder Ärzten keine antineoplastische Therapie erhalten. Dies gilt für alle Therapielinien, vermutlich mit ansteigendem Anteil bei späteren Therapielinien.

Ergebnisse einer von B-MS in Auftrag gegebenen Marktforschungsserie zwischen Juni 2013 und Dezember 2014 zeigten, dass von den therapienaiven Patienten, die wegen eines fortgeschrittenen Melanoms in Behandlung sind, nur rund 80 % eine antineoplastische Behandlung erhalten, 19 % davon in klinischen Studien (31). Vorbehandelte Patienten erhalten nach einer ersten antineoplastischen Behandlung in rund 69 % noch eine zweite antineoplastische Therapie, 16 % davon in klinischen Studien. Nach B-MS-interner Erfahrung stellen die ermittelten Versorgungsanteile allerdings eine eher konservative Schätzung dar, d.h. B-MS geht davon aus, dass eher mehr Patienten antineoplastisch behandelt werden.

Ist eine antineoplastische Therapie indiziert, könnten nachfolgende Gründe bei einem Teil der Patienten in der Zielpopulation gegen eine Monotherapie mit Nivolumab sprechen:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.

- Entscheidung des Patienten 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 aufgrund des als behandelbar einzustufenden Nebenwirkungsprofils davon ausgegangen, dass nur wenige Patienten aus diesen Gründen keine Therapie mit Nivolumab erhalten werden.

- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen bzw. alternative sequentielle Einsätze, wie z.B. den Einsatz eines BRAF-Inhibitors als erste Therapieentscheidung oder auch für den Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

In der Fachinformation von Nivolumab sind lediglich die Kontraindikationen „Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“ angegeben (1). Es wird aber aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nivolumab erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab konnten bislang ausschließlich innerhalb der Zulassungsstudien gewonnen werden. Eine Übersicht der Abbruchraten ist der Tabelle 3-U zu entnehmen.

Tabelle 3-U: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab

Studie	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Therapieabbruch unter Nivolumab wegen UE**
CA209-066	Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	6,8% (14/206)[a]
CA209-067	Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	14,4% (31/215)[b]
CA209-037	Vorbehandelte Patienten	12,5% (34/272)[c]
a) Quelle: Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2.1.5 b) Quelle: Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.3.1.5 c) Quelle: Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.5.1.5 BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist: DTIC oder Ipilimumab

   Die vom G-BA definierte ZVT DTIC ist gemäß der gültigen S3-Leitlinie eine Therapieoption mit Empfehlungsgrad 0 bei der Behandlung des therapienaiven fortgeschrittenen Melanoms (7). Ipilimumab wird mit Empfehlungsgrad A für das fortgeschrittene Melanom bei therapienaiven wie auch bei vorbehandelten Patienten empfohlen (7). In der klinischen Routine ist davon auszugehen, dass seit Zulassung von Ipilimumab die in der Leitlinie aufgeführten Chemotherapien zwar weiterhin, aber erst in einer nachgelagerten Therapielinie eingesetzt werden. Mit der Einführung von Nivolumab ist davon auszugehen, dass aufgrund der verbesserten Verträglichkeit und Wirksamkeit von Nivolumab DTIC, aber auch Ipilimumab, vornehmlich bei vorbehandelten Patienten eingesetzt werden wird.

b) Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist: Vemurafenib

   Bei Patienten, deren Tumore BRAF-V600-Mutationen haben, liegen seit 2012 mehr Therapieoptionen vor. In der S3-Leitlinie Malignes Melanom wird der Einsatz von BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib) bei BRAF-V600 Mutation empfohlen in Abhängigkeit von der Konstitution des Patienten und des Tumorstatus (7). Mit der Einführung von Nivolumab ist davon auszugehen, dass Nivolumab bei Patienten mit geringer Tumorlast und/oder Progressionsdynamik aufgrund der verbesserten Verträglichkeit aber auch den Hinweisen auf die verbesserte Wirksamkeit i.S.d. Gesamtüberlebens vornehmlich bei therapienaiven Patienten eingesetzt werden wird.

c) Vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

   Die S3-Leitlinie Malignes Melanom nennt als Therapieoptionen im vorbehandelten, fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium neben den auch für die

therapienaiven Patienten genannten Optionen weitere Chemotherapieregimes wie das CarboTax-Schema (Carboplatin+Paclitaxel). Ferner wird der Einschluss in klinische Studien empfohlen (7). In der klinischen Routine ist davon auszugehen, dass mit der Zulassung von Nivolumab diese Empfehlungen vornehmlich erst im Rahmen später nachgelagerter Therapielinien eingesetzt werden.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom 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 in diesem Dossier 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 hohen Dynamik und Heterogenität in der Behandlung des malignen Melanoms sowie einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab bei Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten beschreiben lassen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Nivolumab aufgrund der gezeigten Überlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit künftig vornehmlich bei therapienaiven Patienten eingesetzt werden wird und in Folge die oben diskutierten ZVT vermehrt erst in späteren Therapielinien zum Einsatz kommen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen sowie der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Melanoms. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® 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“. Alle Angaben zu DDD-Festlegungen wurden dem amtlichen ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr 2015 des DIMDI entnommen. Die durchschnittliche Körperoberfläche, die für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung (Mikrozensus 2013).

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung einbezogen.

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden der aktuellen nationalen S3-Leitlinie zum „Malignen Melanom“ (Version Februar 2013), herausgegeben durch das Onkologische Leitlinienprogramm, den Ergebnissen einer von B-MS in Auftrag gegebenen Marktforschungsserie zwischen Juni 2013 und Dezember 2014, der Fachinformation zu Nivolumab sowie den Abschnitten 4.3.1.3.2.1.5, 4.3.1.3.3.1.5 und 4.3.1.3.5.1.5 von Modul 4 A entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juni 2015.
2. Roche Pharma AG. Fachinformation. Zelboraf®: Roche Pharma AG; Stand: April 2015. Available from: http://www.fachinfo.de.
3. Lipomed. Fachinformation. Dacarbazin Lipomed. Weil/Rhein: Lipomed GmbH; Stand: April 2010. Available from: http://www.fachinfo.de/.
4. Medac. Fachinformation. Detimedac®. Wedel: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; Stand: Mai 2014. Available from: http://www.fachinfo.de.
5. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Final Clinical Study Report for Study CA209066; A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of BMS-936558 (Nivolumab) Versus

Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma; Report Date 20.10.2014: Bristol-Myers Squibb Company; 2014.
6. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Interim Clinical Study Report for Study CA209037; A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy, Report Date 18.07.2014: Bristol-Myers Squibb Company; 2014.
7. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Version 1.1. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. Stand: Februar 2013.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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). 05. Juni 2014.
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 - Vemurafenib. 6. März 2014.
10. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juni 2015. Available from: http://www.fachinfo.de.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Ipilimumab. 2013. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC11&showdescription=yes.
12. DIMDI - WIdO Wissenschaftliches Institut der AOK. Amtlicher ATC-Index 201501. Januar 2015.
13. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb zur Beschlussvorlage des WIdO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen (DDD) für die amtliche Fassung 2012. 2012.
14. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit, Körpermaße der Bevölkerung. Wiesbaden: 05. November 2014.
15. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
16. 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. 19. April 2012.
17. IFA GmbH. Auftragsbestätigung Meldung OPDIVO zum 15.07.2015, Preisinformationen; Informationsstelle für Arzneispezialitäten. 2015.
18. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info DETIMEDAC 500 mg 01.06.2015 [cited 04.06.2015.
19. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info DETIMEDAC 200 mg 01.06.2015 [cited 04.06.2015.
20. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info DETIMEDAC 1000 mg 01.06.2015 [cited 04.06.2015.
21. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info YERVOY 50 mg 01.06.2015 [cited 04.06.2015.

22. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info YERVOY 200 mg 01.06.2015 [cited 04.06.2015.
23. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info ZELBORAF 240 mg 01.06.2015 [cited 04.06.2015.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Siltuximab. 04. Dezember 2014.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Trastuzumab Emtansin. 19. Juni 2014.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Radium-223-dichlorid. 19. Juni 2014.
27. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Hilfstaxe Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen.01. Januar 2015.
28. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung)01. Oktober 2009.
29. 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. 03. April 2014.
30. 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). 05. Juni 2014.
31. Genactis. Patientenpotentiale, aktuelles Therapieverhalten und antineoplastischer Substanzeinsatz in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms – Tracking Studie zwischen Juni 2013 und Dezember 2014, Ergebnisse einer Marktforschungsstudie. 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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

Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt 3 mg/kg Körpergewicht, die alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 1 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	OPDIVO 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 OPDIVO dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2 oder 3	OPDIVO aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie OPDIVO dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	OPDIVO aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie OPDIVO dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	OPDIVO aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie OPDIVO dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Endokrinopathien (einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis, Nebennierenninsuffizienz und Diabetes)	OPDIVO 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[a] fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
Immunvermittelter Hautausschlag	Hautausschlag Grad 3	OPDIVO aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4	Setzen Sie OPDIVO dauerhaft ab

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).
[a] Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

OPDIVO sollte auch dauerhaft abgesetzt werden bei immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation (siehe Abschnitt 4.4) persistieren, oder wenn die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann.

Spezielle Patientenpopulationen
Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen
Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

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

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

Art der Anwendung
OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm verabreicht werden.

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

Die erforderliche Gesamtdosis OPDIVO kann unverdünnt als Lösung mit 10 mg/ml oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml verdünnt infundiert werden.

Für Anweisungen zur 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

Die Behandlung mit Nivolumab ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab jederzeit während oder nach der Behandlung mit Nivolumab 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 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 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 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 muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

Anwendung von Nivolumab bei Melanom-Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit
Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen von 2-3 Monaten der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit beginnen (siehe Abschnitt 5.1).

Immunvermittelte Pneumonitis
Unter der Behandlung mit Nivolumab 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 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 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 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 muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis
Unter der Behandlung mit Nivolumab 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. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 4 muss Nivolumab 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 Behandlung mit Nivolumab 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 Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, muss Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab 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 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 muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Hepatitis
Unter der Behandlung mit Nivolumab 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 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 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 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 ist dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung
Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Nephritis oder Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis und 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 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 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 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 ist dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Endokrinopathien
Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien 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 Müdigkeit, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Bauchschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollten Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

Bei symptomatischer Hypothyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Methimazol 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 nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz, sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis, sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akuter 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 nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt 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 aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie angewandt wird.

Immunvermittelter Hautausschlag
Unter Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Hautausschläge beobachtet, die immunvermittelt sein können (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab 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 Prednison-Äquivalent behandelt werden.

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 behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Hypophyseninsuffizienz und myasthenes Syndrom.

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 aufgeschoben und Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn eine schwere immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt, sowie bei einer lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung ist Nivolumab dauerhaft abzusetzen.

Infusionsreaktionen
In klinischen Studien wurden schwere Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere Infusionsreaktion auftritt, muss die Nivolumab-Infusion abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Nivolumab unter engmaschiger Überwachung erhalten.

Spezielle Patientenpopulationen
Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2, aktiven Hirnmetastasen, okulärem Melanom, Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von den pivotalen Studien ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Studie CA209037 Patienten ausgeschlossen, die eine Nebenwirkung vom Grad 4 hatten, die in Zusammenhang mit einer anti-CTLA-4-Therapie stand (siehe Abschnitt 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens im individuellen Einzelfall angewendet werden."

Es gibt laut aktueller Fachinformation (1) nur begrenzte Erfahrungen mit Nivolumab bei vorher unbehandelten Patienten mit positiver BRAF-Mutation des Melanoms. Hierzu ist allerdings anzumerken, dass inzwischen Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CA209-067 ohne Einschränkung auf die BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten publiziert (2, 3) und in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 von Modul 4 A beschrieben sind.

„Patienten mit kontrollierter Natriumdiät
Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

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 OPDIVO 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

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es unwahrscheinlich, dass Nivolumab die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Müdigkeit (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
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
2 Jahre.

Nach dem Öffnen
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort infundiert oder verdünnt und infundiert werden.

Nach der Zubereitung der Infusion
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung wurde die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen OPDIVO-Lösung unter lichtgeschützter Aufbewahrung bei 2 ºC bis 8 ºC für 24 Stunden nachgewiesen, davon maximal 4 Stunden bei 20 °C – 25 °C und Raumbeleuchtung (dieser 4-Stunden-Zeitraum sollte die Zeitdauer für die Anwendung des Arzneimittels beinhalten).

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.

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.

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

Die verordnete Dosis für den Patienten wird in mg/kg Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Die Gesamtdosis Nivolumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg × die empfohlene Dosis in mg/kg.
- Das Volumen des OPDIVO-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis 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. Die Infusion sollte unter Standard-Vorsichtsmaßnahmen für den sicheren Umgang mit intravenösen Agenzien unter einem Abzug mit Laminarströmung oder einer Sicherheitswerkbank zubereitet werden.

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 bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml. Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen. 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, die wenige helle Schwebstoffe enthalten kann.
- 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. 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 60 Minuten. Die OPDIVO-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Verwenden Sie eine gesonderte Infusionsleitung.

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

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

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht (1, 4).

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt (5):

„**Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen 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) vor.“ (5)

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 (5):

„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).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von OPDIVO muss sich der Zulassungsinhaber in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde hinsichtlich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und jeglicher anderen Aspekte des Programms abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, ein Bewusstsein für die mit der Anwendung von OPDIVO verbundenen, potenziellen immunvermittelten Nebenwirkungen zu schaffen und dafür, wie diese zu behandeln sind und die Patienten bzw. deren Betreuer hinsichtlich der Anzeichen und Symptome zur frühzeitigen Erkennung dieser Nebenwirkungen zu sensibilisieren.

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 folgenden Schulungsmaterialen versorgt werden oder Zugang dazu erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenkarte“ (5)

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von B-MS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte (6) und eine Patientenkarte (7) erstellt wurden. 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“ (5):

Beschreibung	**Fällig am**
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): 1. Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für die Studie CA209-037 vorlegen: Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit Nivolumab versus einer Behandlung nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastatischem) Melanom mit Progression nach einer Anti-CTLA-4-Therapie.	Der abschließende Studienbericht ist bis zum 30. Juni 2016 vorzulegen
2. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): 2. Der Zulassungsinhaber muss eine aktualisierte Auswertung der OS-Daten für die Studie CA209-066 vorlegen: Eine Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit Nivolumab versus Dacarbazin bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Melanom vom BRAF-Wildtyp ohne Vorbehandlung.	Die aktualisierten Daten/der Studienbericht ist bis zum 31. Dezember 2015 vorzulegen
3. Die Untersuchungen zur Verwendbarkeit von Biomarkern für die Einschätzung der Wirksamkeit von Nivolumab sind fortzuführen, insbesondere:	
1. Fortführung der Untersuchung zur Bestimmung des optimalen Grenzwerts des positiven PD-L1-Status basierend auf der derzeitig angewendeten Assay-Methode, um dessen Nutzen für die Voraussage einer Wirksamkeit von Nivolumab herauszufinden. Diese Analysen werden in den Studien CA 209-037 und CA209-066 bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom durchgeführt.	30. September 2015
2. Weitergehende Untersuchung der Eignung anderer Biomarker außer dem PD-L1-Expressionsstatus auf Tumorzellmembranlevel durch IHC (z.B. andere Methoden/Assays und damit verbundene Grenzwerte, die sich als empfindlicher und spezifischer erweisen könnten, um das Ansprechen auf eine Behandlung voraussagen zu können, basierend auf PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrierenden Lymphozyten mit Messung der CD8+T-Dichte, RNA-Signatur, etc.) zur Voraussage einer Wirksamkeit von Nivolumab. Diese zusätzlichen Biomarkeranalysen kommen im Rahmen der Studien CA209-038 und CA209-066 vor.	30. September 2017
3. Weitergehende Untersuchung nach Markteinführung zur Interaktion zwischen PDL-1- und PDL-2-Expression in Phase I (CA209-009, CA209-038 und CA209-064).	31. März 2017
4. Weitergehende Untersuchung der assoziativen Analysen zwischen PDL-1- und PDL-2-Expression, die in der Studie CA209-066 durchgeführt werden.	31. Dezember 2017
5. Weitergehende Untersuchung nach Markteinführung zu einer möglichen Änderung des PD-L1-Status des Tumors während der Behandlung und/oder einer Tumorprogression in den Studien CA209-009, CA209-038 und CA209-064.“	30. September 2017
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; OS = Gesamtüberleben (overall survival); PAES = post-authorisation efficacy study; PD-L1 = Programmed death-ligand 1; PD-L2 = Programmed death-ligand 2	

Die Ergebnisse der beiden PAES, die Mitte 2016 (CA209-037) bzw. Ende 2015 (CA209-066) vorliegen werden, sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT DTIC abzuleiten. Die Gründe werden im Folgenden ausgeführt.

PAES 1 (CA209-037)

Bei PAES 1 handelt es sich um die noch laufende Studie CA209-037 bei vorbehandelten Patienten. CA209-037 ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie von Nivolumab versus

Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (DTIC oder Carboplatin+Paclitaxel) bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und Progression nach Anti-CTLA-4-Therapie.

Eine prädefinierte Interims-Analyse zum co-primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurde mit Datenschnitt vom 12. November 2014 durchgeführt. Das Datenkontrollkomitee (DMC) empfahl daraufhin im Dezember 2014 eine unveränderte Fortführung der Studie. Die finale Analyse zum Endpunkt OS wird für Ende des Jahres 2015 erwartet. Die in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.5, präsentierten Daten und Ergebnisse der Studie CA209-037 beziehen sich daher ausschließlich auf die Interims-Analyse für den Zeitraum vom 21. Dezember 2012 bis zum Datenschnitt am 12. November 2014.

Die hohe Verzerrung dieser Studie zu Ungunsten von Nivolumab ist ausführlich in den Abschnitten 4.3.1.3.4 und 4.3.1.3.5.1.1 in Modul 4 A beschrieben. Aufgrund

- des offenen Studiendesigns,
- der mehr als 10-fach höheren Verweigerungsrate im DTIC-Arm vor der ersten Gabe der Studienmedikation (19,7 %) im Vergleich zum Nivolumab-Arm (1,5 %),
- des trotz stratifizierter Randomisierung höheren Anteils von Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren im Nivolumab-Arm (20,2 % der Patienten mit Hirnmetastasen im Nivolumab-Arm, 16,1 % im DTIC-Arm; 51,5 % der Patienten mit LDH > ULN im Nivolumab-Arm, 44,6 % im DTIC-Arm) sowie
- des rund 5,5-fach höheren Anteils der Patienten mit nachfolgender Anti-PD1-Behandlung im DTIC-Arm (30,4 %) im Vergleich zum Nivolumab-Arm (5,5 %)

konnte diese Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT DTIC herangezogen werden. Die hohe Verzerrung bleibt auch bei der finalen Analyse zum Endpunkt OS bestehen, die für Ende des Jahres 2015 erwartet wird. Daher eignen sich die Ergebnisse der PAES 1 (CA209-037) nicht dazu, einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT DTIC abzuleiten.

PAES 2 (CA209-066)

Bei PAES 2 handelt es sich um die offene Extensionsphase der vorzeitig beendeten doppelblinden randomisierten Phase-III-Studie CA209-066 von Nivolumab versus DTIC bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom vom BRAF-Wildtyp.

Hintergrund für die vorzeitige Beendigung der Studie war die Bewertung eines Datenschnitts vom 23. Mai 2014 durch das DMC am 10. Juni 2014. Der Datenschnitt vom 23. Mai 2014 war vom DMC angefordert worden und zeigte für Nivolumab einen signifikanten Vorteil in Bezug auf den Endpunkt OS im Vergleich zu DTIC. Aufgrunddessen wurde die Studie nachfolgend entblindet (Ende der doppelblinden Phase) und das Studienprotokoll am 09. Juli 2014 dahingehend geändert, Patienten nach Beendigung ihrer DTIC-Behandlung zu erlauben, anschließend Nivolumab im Rahmen einer offenen Extensionsphase zu erhalten. Der klinische Studienbericht und die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die doppelblinde Phase der Studie CA209-066 im Zeitraum vom 18. Januar 2013 bis 24. Juni 2014. Somit sind keine Patienten mit Cross-over von DTIC zu Nivolumab in den Daten und Ergebnissen enthalten, die in Abschnitt 4.3.1.3.2 von Modul 4 A präsentiert

und zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT DTIC herangezogen werden (Abschnitt 4.4.2.2 in Modul 4 A). Abgesehen vom fast doppelt so hohen Anteil der Patienten im DTIC-Arm mit einer nachfolgenden systemischen antineoplastischen Therapie (Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1 in Modul 4 A) handelt es sich um den letzten unverzerrten Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur ZVT DTIC.

Im Rahmen von PAES 2 bedeutet die aktualisierte Auswertung der OS-Daten für die Studie CA209-066 jedoch die Berücksichtigung der Patienten mit Cross-over von DTIC zu Nivolumab während der offenen Extensionsphase und damit eine hohe Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab. Denn letztendlich wird dadurch eine gemischte Patientenpopulation (Patienten mit Nivolumab sowie Patienten mit Sequenztherapie DTIC => Nivolumab nach Progress) mit der DTIC-Population verglichen. Je mehr Cross-over-Patienten im Zeitverlauf in den Nivolumab-Arm wechseln, desto höher wird die Verzerrung der Studienergebnisse. Diese Konstellation erlaubt daher keine unverzerrte Auswertung und eignet sich folglich nicht zur Nutzenableitung von Nivolumab im Vergleich zur ZVT DTIC. Eine identische Problematik bestand bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch Cross-over von DTIC zu Vemurafenib (8).

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.

Mit dem European Public Assessment Report (EPAR) (9) wird der RMP in der Version 1.3 bestätigt.

Im RMP werden folgende Sicherheitsbedenken formuliert (9):

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

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität und Herzrhythmusstörungen genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden die Patientengruppen der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren, Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen sowie diejenigen, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, aufgeführt.

Im Rahmen des Pharmakovigilanzplans ist eine weitere Studie als zusätzliche Pharmakovigilanzaktivität geplant, die nach Ansicht des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (9) zur Identifizierung und Charakterisierung der Produktrisiken ausreichend ist. Diese Studie CA209-234 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit den wichtigen identifizierten Risiken bei Patienten mit Lungenkarzinomen oder Melanomen in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion, Endokrinopathie, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und ihr Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4.Quartal 2024 eingereicht werden.

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee hält Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen für ausreichend zur Kontrolle der Effektivität der Risikominimierungsaktivitäten (9).

Tabelle 3-V: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan laut EPAR (9)

Sicherheitsbedenken	**Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung**
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelter Hautausschlag, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Warnungen in SmPC vor den Risiken der immunvermittelten Pneumonitis, immunvermittelten Kolitis, immunvermittelten Hepatitis, immunvermittelten Nephritis oder Nierenfunktionsstörung, immunvermittelten Endokrinopathien, immunvermitteltem Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und enthaltene entsprechende spezifische Vorgaben zur Überwachung sowie zu ihrem Management, einschließlich Aufschieben oder Abbruch der Behandlung und Behandlung mit Kortikosteroiden (Abschnitte 4.2, 4.4 and 4.8 je nach Bedarf). Weitere Nebenwirkungen sind in	Kommunikationsplan zur weiteren Steigerung der Aufmerksamkeit des medizinischen Fachpersonals auf wichtige Risiken und den angemessenem Umgang damit. BMS stellt potentiellen verschreibenden Ärzten zum Markteintritt zwei Kommunikationsmittel zur Verfügung: • Anleitung zur Behandlung der Nebenwirkungen • Patientenkarte

Sicherheitsbedenken	**Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung**
	Abschnitt 4.8 aufgeführt. Zusätzlich enthält die Gebrauchsinformation spezifische Warnungen und Beschreibungen der wichtigsten Sicherheitsinformationen in patientenverständlicher Sprache.	
Schwere Infusionsreaktionen	Warnung in SmPC vor schweren Infusionsreaktionen in Abschnitt 4.4 und Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Embryofötale Toxizität in SmPC beschrieben in Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Abschnitt 5.3Präklinische Daten zur Sicherheit Zusätzlich enthält die Gebrauchsinformation die spezifische Beschreibung der wichtigsten Sicherheitsinformation in patientenverständlicher Sprache.	Keine
Immunogenität	SmPC Abschnitt 4.8 Immunogenität	Keine
Herzrhythmusstörungen	SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Fehlende Informationen		
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Unterabschnitt Kinder und Jugendliche	Keine
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte in Abschnitt 4.4 des SmPC	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	SmPC Abschnitt 4.4 Spezielle Patientenpopulationen und Abschnitt 4.5 Systemische Immunsuppression	Keine

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von B-MS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte (6) und eine Patientenkarte (7) erstellt wurden.

Die **Informationsbroschüre für Ärzte „Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen“** beinhaltet eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und Behandlung minimiert werden können.

Weiterhin enthält die Informationsbroschüre für Ärzte eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen, die auf den Daten aus zwei klinischen Studien mit Nivolumab basieren: Darin werden relevante Informationen (Symptome, Häufigkeit, Schweregrad, mediane Zeit bis zum Einsetzen und Abklingen und Rückbildungsfähigkeit der Nebenwirkung sowie Behandlung bzw. Nachsorge soweit zutreffend) für folgende Gesundheitsrisiken beschrieben:

- Immunvermittelte Pneumonitis
- Immunvermittelte Kolitis
- Immunvermittelte Hepatitis
- Immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung
- Immunvermittelte Endokrinopathien
- Immunvermittelter Hautausschlag
- Weitere immunvermittelte Nebenwirkungen

Abschließend enthält die Informationsbroschüre Angaben zu Behandlungsmodifikationen in Folge immunvermittelter Nebenwirkungen.

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

- Probleme mit der Lunge wie Atembeschwerden oder Husten
- Durchfall oder Magenschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl
- Leberprobleme wie Gelbfärbung der Augen oder Haut, dunkler teefarbener Urin, Bluten oder vermehrtes Auftreten von blauen Flecken, verminderter Appetit, Schmerzen an der rechten Bauchseite oder Müdigkeit
- Nierenprobleme wie verminderte Harnmenge, Blut im Urin, Schwellung der Knöchel oder Appetitverlust
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen wie Abgeschlagenheit, Gewichtsveränderungen, Kopfschmerzen und Sehstörungen

- Diabetes-Symptome wie übermäßiger Durst, stark erhöhte Urinmenge, Appetitsteigerung bei gleichzeitigem Gewichtsverlust, Schläfrigkeit, Abgeschlagenheit, depressive Verstimmung, Reizbarkeit und allgemeines Unwohlsein
- Hautausschlag: Ausschlag und/oder Jucken der Haut
- Weitere seltenere Nebenwirkungen: Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Regenbogenhautentzündung, Entmarkung, autoimmune Entzündungen von Nerven (z.B. Gesichtsnerv, Abducensnerv), Guillain-Barré-Syndrom, Störung der Funktion der Hirnanhangsdrüse, Muskelschwächen-Syndrom.

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit OPDIVO auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können. Daher wird es empfohlen, die Patientenkarte mindestens 12 Monate lang nach der letzten Medikamentengabe aufzubewahren. In der Patientenkarte werden die Adressen für die Meldung der eventuellen Nebenwirkungen von OPDIVO bekannt gegeben.

Die Patientenkarte beinhaltet außerdem wichtige Informationen für Ärzte und Pflegekräfte bezüglich des Absetzens von OPDIVO, „wenn ein Patient eine Pneumonitis 3. oder 4. Grades, Durchfall oder Kolitis 4. Grades, eine Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase oder Gesamtbilirubin 3. oder 4. Grades, eine Kreatinin-Erhöhung 4. Grades oder Hautausschlag 4. Grades hat. Nivolumab ist auch dauerhaft abzusetzen bei immunvermittelten Nebenwirkungen des Grades 2 oder 3, die trotz Behandlungs-modifikationen fortbestehen, oder wenn es nicht möglich ist, die Kortikosteroid-Dosis auf 10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag zu reduzieren“ (7).

Des Weiteren wird ein Ausschleichen von Kortikosteroiden von mindestens 1 Monat empfohlen, wenn diese zur Behandlung einer Nebenwirkung eingesetzt wurden und eine Besserung eingetreten ist. Sollte die Immunsuppression mit Kortikosteroiden zu keiner Besserung der Nebenwirkung geführt haben, sollte zusätzlich eine nicht-kortikosteroidbasierte immunsuppressive Therapie angewendet werden.

Die Behandlung mit OPDIVO darf nicht wieder aufgenommen werden, während der Patient eine immunsuppressive Therapie erhält.

Zur Vermeidung von opportunistischen Infektionen soll bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie eine prophylaktische Antibiotika-Gabe in Betracht bezogen werden.

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) zu Grunde, insbesondere die Fachinformation (1), die Produktinformation (5), die positive Opinion des CHMP (4) sowie der EPAR (9). Des Weiteren wurden die Information für behandelnde Ärzte „Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen“ (6) sowie für die Patienten als Patientenkarte (7) herangezogen.

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. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juni 2015.
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. The New England journal of medicine. 2015.
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma; Supplementary Appendix. The New England journal of medicine. 2015.
4. European Medicines Agency. Opinion of the committee for medicinal products for human use on the granting of a marketing authorisation for OPDIVO; EMEA/H/C/003985/0000. London: EMA, 23 April 2015.
5. Bristol-Myers Squibb. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. EPAR, Anhang I. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur

Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juni 2015.
6. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO® (Nivolumab); Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Mai 2015.
7. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO® (Nivolumab) Patientenkarte. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Mai 2015.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 199, Stand: 11.12.2013. Köln.2013. Available from: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/.
9. European Medicines Agency. Assessment report OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No EMEA/H/C/003985/0000. London: EMA, 23 April 2015.