

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 C

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis eigener Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-057.....	16

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMS	Bristol-Myers Squibb
BSC	Best-Supportive-Care
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IgG4	Immunglobulin G4
KI	Konfidenzintervall
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
vs.	Versus
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Arnulfstraße 29 D – 80636 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dierk Neugebauer
Position:	Director Market Access
Adresse:	Arnulfstraße 29 D-80636 München
Telefon:	+49 89 12142 - 186
Fax:	+49 89 12142 - 262
E-Mail:	Dierk.Neugebauer@bms.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Uxbridge Business Park Sanderson Road GB – Uxbridge UB8 1DH

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nivolumab
Handelsname:	Opdivo®
ATC-Code:	L01XC17

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Tumorzellen können eine Immunreaktion auslösen, u.a. weil sie zumeist Antigene tragen, die sich nicht auf gesunden körpereigenen Zellen finden. Das Immunsystem erkennt diese Antigene als körperfremd und greift sie an. Können Tumorzellen diesem Verteidigungssystem entgehen, kann Krebs entstehen.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien machen sich immunonkologische Wirkstoffe wie der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr zunutze, um Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören.

Nivolumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG4), der als hoch spezifischer Inhibitor des PD-1-Rezeptors fungiert. Nivolumab wirkt der regulierenden Hemmung durch PD-L1 über den PD-1-Rezeptor entgegen, erhält so die Aktivierung der T-Zellen und kann hierüber die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen verstärken.

Im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen sind Zytostatika wie z.B. Docetaxel oder Pemetrexed zugelassen. Sie hemmen unspezifisch das Zellwachstum und zielen direkt auf die Tumorzellen. In Kombination mit Docetaxel sind weiterhin die Angiokinasehemmer Nintedanib (bei Adenokarzinomen) und Ramucirumab zugelassen. Zielgerichtete Therapien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wie Afatinib, Ceritinib, Crizotinib, Gefitinib und Osimertinib wirken spezifisch auf die Tumorzellen sofern eine entsprechende Treibermutation (EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation) vorliegt. Für den EGFR-Inhibitor Erlotinib liegt zusätzlich eine vom Mutationsstatus unabhängige Zulassung im Anwendungsgebiet vor.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert ^b .	04.04.2016	C
a: Angabe „A“ bis „Z“ b: Indikationserweiterung um NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie, wodurch die Spezifikation der Histologie entfällt. Bis zu diesem Zeitpunkt war OPDIVO „zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ indiziert. Siehe auch Tabelle 1-6.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO [®] mit Beschluss der Europäischen Kommission ^a : OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015 28. Oktober 2015
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. ^b	04. April 2016
a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet. b: Siehe Dossier mit der entsprechenden Kodierung „D“	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel oder Pemetrexed oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten</i>	Best-Supportive-Care (BSC)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC = Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; TKI = Tyrosinkinaseinhibitor

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 09.12.2015 hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-138) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden, es wurden folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) bestimmt:

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nicht-platteneithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen:

- Docetaxel oder Pemetrexed

oder

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)

Zusätzlich bestimmte der G-BA eine Teilpopulation und zwar Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist. Für diese Gruppe ist die ZVT:

- Best-Supportive-Care (BSC)

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Zur Definition von BSC führt der G-BA weiter aus, dass dies insbesondere auf Patienten zutrifft, „für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht in Frage kommt (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein) und für die *zudem* eine Therapie mit Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib nicht angezeigt ist.“

Bristol-Myers Squibb (BMS) folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel wurde in der Studie CA209-057 mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) nachgewiesen.

In Tabelle 1-A werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der gewählten ZVT Docetaxel für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen, basierend auf einem erheblichen Vorteil in der Verträglichkeit, einem beträchtlichen Vorteil im Gesamtüberleben, einem moderaten bzw. deutlichen Vorteil bei der Morbidität (EQ-5D-VAS bzw. krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) sowie einem deutlichen Vorteil bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemäß LCSS). Dem konsistent über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit hinweg gezeigten Zusatznutzen steht in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder größerer Schaden gegenüber.

Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten

Der G-BA hat eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, bei denen eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und den drei TKI Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht mehr angezeigt ist. Dies sind gemäß G-BA vor allem Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, definiert als ECOG Performance Status 4, 3 und ggf. 2, nicht in Frage kommt und für die zudem die drei oben genannten TKI nicht mehr angezeigt sind. Für diese Teilpopulation bestimmte der G-BA BSC als ZVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bisher wurde Nivolumab nicht in kontrollierten Studien mit BSC in Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten verglichen. Jedoch können nach Ansicht von BMS die Ergebnisse bei Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden (siehe Tabelle 1-A). Die Übertragbarkeit ist v.a. durch die großen, statistisch hoch signifikanten Effekte von Nivolumab gerechtfertigt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-057

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben Gesamtpopulation	HR = 0,73 (0,60; 0,89) p = 0,0015 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 12,19 vs. 9,36 1-Jahres-Überlebensraten: 50,5 % vs. 39,0 % Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS		
Index-Wert der krankheits- bedingten Symptome Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,65 (0,49; 0,85) p = 0,002 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = -5,2 (-8,1; -2,3); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Fatigue Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,59 (0,46; 0,76) p < 0,001 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = -12,2 (-17,3; -7,2); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Dyspnoe Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,74 (0,58; 0,96) p = 0,022 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = -12,6 (-17,2; -8,0); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Husten und blutiger Auswurf (Gesamtpopulation): Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab / Sensitivitätsanalyse (MMRM) statistisch nicht signifikant. Schmerz (Gesamtpopulation): Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch nicht signifikant / Sensitivitätsanalyse (MMRM) statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab. Appetitlosigkeit (Gesamtpopulation): Kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
EQ-5D-VAS Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,76 (0,59; 0,98) p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität LCSS		
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,63 (0,48; 0,82) p < 0,001 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 21,5 (10,4; 32,6); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Aktivitätsbeeinträchtigung Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 8,3 (3,6; 13,1); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,64 (0,49; 0,82) p < 0,001 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 9,6 (5,3; 13,9); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Symptombelastung (Gesamtpopulation): Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab / Sensitivitätsanalyse (MMRM) statistisch nicht signifikant.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verbesserung der generischen Lebensqualität EQ-5D		
EQ-5D-Index-Wert (Gesamtpopulation): Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch nicht signifikant		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 1 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress))</i>		
Jegliches UE Gesamtpopulation	HR = 0,58 (0,49; 0,69) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
UE Grad 3-4 ⁽²⁾ Gesamtpopulation	HR = 0,43 (0,35; 0,54) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Schwerwiegende UE (SUE) Gesamtpopulation	HR = 0,94 (0,73; 1,22) p = 0,6625	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch wegen UE Gesamtpopulation	HR = 0,606 (0,408; 0,898) p = 0,0118 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 2 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)</i>		
Jegliches UE Gesamtpopulation	HR = 0,58 (0,49; 0,69) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
UE Grad 3-4 ⁽²⁾ Gesamtpopulation	HR = 0,43 (0,35; 0,53) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Schwerwiegende UE (SUE) Gesamtpopulation	HR = 0,78 (0,61; 1,00) p = 0,0489 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Therapieabbruch wegen UE Gesamtpopulation	HR = 0,47 (0,31; 0,73) ⁽¹⁾ p = 0,0005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala		
(1) Inzidenzraten > 5 % in allen zu vergleichenden Gruppen.		
(2) Hier wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt; Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten</i>	ja
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten</i>	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten

Die in der Studie CA209-057 betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant, die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt die Studie CA209-057 einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,73 (95 %-KI: 0,60; 0,89), $p = 0,0015$ (Beleg). Damit wurde das Sterberisiko durch Nivolumab um 27 % gegenüber Docetaxel gesenkt. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Nivolumab-Gruppe 12,19 Monate (95 %-KI: 9,66; 14,98) und war somit 2,83 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe (9,36 Monate (95 %-KI: 8,05; 10,68)). Die 1-Jahres-Überlebensrate für Nivolumab war mit 50,5 % (95 %-KI: 44,6; 56,1) deutlich höher als in der Docetaxel-Gruppe mit 39,0 % (95 %-KI: 33,3; 44,6).

- Anhaltspunkte für einen beträchtlichen bzw. geringen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Morbidität

In der Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigten sich für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome und Fatigue bzw. Dyspnoe statistisch signifikante Reduktionen des Risikos für die Verschlechterung um 26 % bis 41 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel (HR und p-Werte: siehe Tabelle 1-A). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Nivolumab-Gruppe 1,2 bis 4,7 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des Gesundheitszustands um 24 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel [HR = 0,76 (95 %-KI: 0,59; 0,98), $p = 0,032$].

- Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS

In der Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigten sich für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS und die beiden LCSS-Lebensqualitätsskalen Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität statistisch hoch signifikante Reduktionen des Risikos für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 34 % bis 37 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel (HR und p-Werte: siehe Tabelle 1-A). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war in der Nivolumab-Gruppe zwischen 0,6 und 5,1 Monaten länger als in der Docetaxel-Gruppe.

- Beleg (UE Grad 3-4) und Hinweis (jegliches UE) für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen (UE), Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Therapieabbruch wegen UE (Hauptanalyse 1; Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) bzw. Beleg (UE Grad 3-4) und Hinweise (jegliches UE, Therapieabbruch wegen UE) für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von UE, Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für schwerwiegende UE (Hauptanalyse 2; UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der Hauptanalyse 1 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress); UE bis 30 Tage nach Behandlungsende) zeigte sich für jegliches UE und UE Grad 3-4 eine statistisch hoch signifikante und für Therapieabbruch wegen UE eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE zugunsten von Nivolumab. Das Risiko für das Auftreten eines UE wurde durch Nivolumab um 39 % bis 57 % gegenüber Docetaxel für diese drei UE-Kategorien gesenkt (HR und p-Werte: siehe Tabelle 1-A). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 4,83 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe: Nivolumab vs. Docetaxel: 5,49 vs. 0,66 Monate. Für schwerwiegende UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe. Die hier betrachteten vier UE-Kategorien sind Teil der Zielgrößenkategorie schwerwiegende / schwere UE.

In der Hauptanalyse 2 (UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) zeigte sich für die drei UE-Kategorien bis 100 Tage nach Behandlungsende (jegliches UE, UE Grad 3-4, schwerwiegende UE) und Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende eine statistisch signifikante (SUE) bzw. hoch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE zugunsten von Nivolumab. Das Risiko für das Auftreten eines UE wurde durch Nivolumab gegenüber Docetaxel um 22 % bis 57 % gesenkt (HR und p-Werte: siehe Tabelle 1-A). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung war in der Nivolumab-Gruppe in allen vier UE-Kategorien länger als in der Docetaxel-Gruppe: für UE Grad 3-4 um 5,55 Monate und für schwerwiegende UE um 5,91 Monate länger: Nivolumab vs. Docetaxel für UE Grad 3-4: 6,21 vs. 0,66 Monate; für SUE: 11,96 vs. 6,05 Monate.

Nivolumab ist in allen Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit Docetaxel nachhaltig überlegen. Dies bedeutet einen erheblichen klinisch relevanten Nutzen, da es sich um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt. Da für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Nachteil oder ein Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel nachgewiesen wurde, ist die höchste Nutzenkategorie bei Nivolumab gerechtfertigt.

In der Gesamtschau ergibt sich somit für Nivolumab gegenüber Docetaxel ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten

Der G-BA hat eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, bei denen eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und den drei genannten TKI nicht mehr angezeigt ist. Dies sind gemäß G-BA vor allem Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, definiert als ECOG Performance Status 4, 3 und ggf. 2, nicht in Frage kommt und für die zudem die drei genannten TKI nicht mehr angezeigt sind. Für diese Teilpopulation bestimmte der G-BA BSC als ZVT.

Die Aufteilung in Chemotherapie- oder TKI-geeignete und Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten resultiert nach Verständnis von BMS aus dem spezifischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeitsprofil der bisherigen Therapieoptionen. Insbesondere Toxizitäten und der Allgemeinzustand der Patienten limitieren den Einsatz von Docetaxel und Pemetrexed. Desweiteren wird von einigen Patienten eine weitere Chemotherapie abgelehnt.

Es ist allerdings fraglich, ob die an der Eignung der verfügbaren Therapiealternativen (z.B. für Docetaxel) ausgerichtete Differenzierung auf eine mögliche Therapie mit Nivolumab übertragbar ist. Entscheidend ist vielmehr, ob Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen. Der Einsatz in dieser Patientenpopulation kann v.a. aufgrund des deutlich günstiger zu bewertenden Nebenwirkungsprofils von Nivolumab möglich und sinnvoll sein. Patienten, für die generell keine weiteren antineoplastischen Therapien angezeigt sind, z.B. aufgrund eines ausgesprochen schlechten Allgemeinzustands oder bei dominierender Komorbidität, werden auch weiterhin nur mit BSC versorgt werden können.

Bisher wurde Nivolumab nicht in kontrollierten Studien mit BSC in Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten verglichen. Jedoch können nach Ansicht von BMS die Ergebnisse bei Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Die Übertragbarkeit ist v.a. durch die großen, statistisch hoch signifikanten Effekte von Nivolumab gerechtfertigt. So wurde der medizinische Zusatznutzen gegenüber Docetaxel für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV bei Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten nachgewiesen (siehe Tabelle 1-A).

Derzeit gibt es zwei aktive Studien für Patienten mit einem NSCLC, in die auch Patienten mit einem ECOG Performance Status 2 eingeschlossen werden können: CA209-153 und CA209-171 mit Nivolumab in allen Behandlungsarmen. Dass die Übertragbarkeit zulässig ist, wird in vorläufigen Ergebnissen der Studie CA209-153 aufgezeigt. Die Wirksamkeit von Nivolumab, definiert als Ansprechen auf die Therapie, zeigte in der Subgruppe ECOG Performance Status 2 eine vergleichbare Wirksamkeit zu der Subgruppe ECOG Performance Status 0 und 1. Auch die Verträglichkeit, gemessen an Arzneimittelnebenwirkungen, die in einem kausalen Zusammenhang mit Nivolumab stehen, war vergleichbar in den beiden Subgruppen. Diese Daten geben erste Hinweise, dass Patienten unabhängig von ihrem ECOG Performance Status von Nivolumab in ähnlicher Weise profitieren, und unterstützen eine Übertragbarkeit der Effekte auf Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten.

Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten haben bisher keine aktive therapeutische Alternative. Bisher stehen für diese Patienten lediglich palliative Ansätze im Sinne von BSC zur Verfügung. BMS geht davon aus, dass ein Teil dieser Patienten nun mit Nivolumab eine effektive und verträgliche Therapieoption hat.

Der in den Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten gefundene relative Behandlungseffekt beim Überleben zugunsten von Nivolumab stellt eine untere Grenze des zu erwartenden relativen Behandlungseffekts von Nivolumab gegenüber BSC dar, da unter BSC primär keine Überlebenszeitverlängerung zu erwarten ist bzw. die Shepherd-Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bereits zeigte, dass BSC im Vergleich zu Docetaxel in Bezug auf die Überlebenszeitverlängerung unterlegen ist. Die erhebliche Überlegenheit in der Verträglichkeit und der deutliche Vorteil bei der Morbidität und Lebensqualität von Nivolumab gegenüber Docetaxel können jedoch nur unter Vorbehalt auf die Situation mit BSC übertragen werden, da BSC im Gegensatz zu Docetaxel keine aktive Behandlung mit entsprechenden Nebenwirkungen darstellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber BSC in Bezug auf Verträglichkeit, Morbidität und Lebensqualität bleibt daher unklar.

Deutlich bleiben der große Überlebensvorteil bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil und somit die Verfügbarkeit einer Therapie für Patienten, die bisher keine aktive Therapie erhalten konnten.

In der Gesamtschau ergibt sich daher für Nivolumab gegenüber BSC ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials durch die Übertragung der Ergebnisse wird die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die mit der Zulassungserweiterung neu hinzugekommene Population umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie. Es handelt sich hierbei um Patienten mit NSCLC, die sich im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten als Erstlinienchemotherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder dem Auftreten von Toxizitäten empfohlen. Für diese Population hat der G-BA Docetaxel oder Pemetrexed sowie die drei oben genannten TKI als ZVT definiert.

Als weitere Teilpopulation hat der G-BA jene Patienten definiert, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und den drei oben genannten TKI nicht angezeigt ist. Die Aufteilung des G-BA in Chemotherapie- oder TKI-geeignete und Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten resultiert nach unserem Verständnis zum Großteil aus dem spezifischen Verträglichkeitsprofil der Chemotherapien Docetaxel und Pemetrexed. Insbesondere Toxizitäten und der Allgemeinzustand der Patienten limitieren den Einsatz von Docetaxel und Pemetrexed. Desweiteren wird von einigen Patienten eine weitere Chemotherapie abgelehnt. Für diese Patienten hat der G-BA BSC als ZVT definiert.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Lungenkarzinom gehört zu den Krebserkrankungen mit sehr ungünstiger Prognose. Die absolute 10-Jahres-Überlebensrate bei Frauen erreicht nur 13 % und ist bei Männern mit 9 % noch geringer. Die schlechte Prognose des Lungenkarzinoms resultiert auch daraus, dass die Diagnose oft erst dann gestellt wird, wenn die Erkrankung bereits ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium erreicht hat. So wurden rund 75 % aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome, die 80 % der Lungenkarzinome ausmachen, erst in den Stadien III oder IV diagnostiziert. Patienten, die in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des NSCLC diagnostiziert werden, haben eine deutlich schlechtere Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt im Stadium IV nur bei 3,3 %, im Stadium I dagegen bei 67,5 %.

Da die Prognose für Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV sehr ungünstig ist, besteht unabhängig von der Histologie ein Bedarf für Arzneimittel, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und bei Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität und/oder Symptomlast (z.B. durch Verringerung der Tumormasse oder zumindest einer Kontrolle des Tumorwachstums) führen. Der therapeutische Bedarf ist aufgrund der niedrigen Überlebensraten hoch. Nivolumab kann diesen hohen klinischen Bedarf in dieser Population erfüllen, da es nachweislich zu einer bedeutsamen Verbesserung in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Verträglichkeit führt.

Für Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten ist entscheidend, ob sie für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen. Der Einsatz in dieser Patientenpopulation kann v.a. aufgrund des deutlich günstiger zu bewertenden Nebenwirkungsprofils von Nivolumab möglich und sinnvoll sein. Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten, für die generell keine weiteren antineoplastischen Therapien angezeigt sind, z.B. aufgrund eines ausgesprochen schlechten Allgemeinzustands, werden auch weiterhin nur mit BSC versorgt werden können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten</i>	5.810 - 8.527
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten</i>	758 - 1.112
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI = Tyrosinkinaseinhibitor		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten	Erheblich	5.810 - 8.527
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten	Nicht quantifizierbar	758 - 1.112
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC= Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI = Tyrosinkinaseinhibitor</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ⁽¹⁾	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten</i>	108.311,32 (106.465,32 + 1.846,00)	629.288.769,20 - 923.570.625,64
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten</i>	108.311,32 (106.465,32 + 1.846,00)	82.099.980,56 - 120.442.187,84

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC= Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI = Tyrosinkinaseinhibitor

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

b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 (siehe auch Tabelle 1-9), sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 (siehe auch Tabelle 1-10) dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
711.388.749,76 - 1.044.012.813,48

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ⁽¹⁾	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten	108.311,32 (106.465,32 + 1.846,00)	629.288.769,20 - 923.570.625,64
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten	108.311,32 (106.465,32 + 1.846,00)	82.099.980,56 - 120.442.187,84

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI = Tyrosinkinaseinhibitor

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

b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 (siehe auch Tabelle 1-9), sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 (siehe auch Tabelle 1-10) dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
711.388.749,76 - 1.044.012.813,48

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ⁽¹⁾	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Docetaxel	Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten	24.088,08 (22.596,40 + 1.377,00 + 114,68)	139.951.744,80 - 205.399.058,16
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Pemetrexed	Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten	72.125,28 – 72.791,42 (70.628,54 + 1.377,00 + 119,74 – 185,88)	419.047.876,80 - 620.692.438,34
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Gefitinib	Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden	39.695,21	230.629.170,10 - 338.481.055,67
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Erlotinib	Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden	32.408,84	188.295.360,40 - 276.350.178,68

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ⁽¹⁾	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Crizotinib	Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation	74.046,33	430.209.177,30 - 631.393.055,91
C	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	BSC	Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten	0 - 27.838,81	0 - 30.956.756,72

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; BSC = Best-Supportive-Care; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI = Tyrosinkinaseinhibitor

(1) Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung der Infusionslösung + Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen; jeweils pro Patient und Jahr

b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 (siehe auch Tabelle 1-9), sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 (siehe auch Tabelle 1-10) dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt für jede einzelne ZVT so ausgewiesen, als ob die gesamte Zielpopulation bzw. Patientengruppe vollständig die jeweilige Therapie erhalte.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Die Behandlung mit Nivolumab muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung der Infusion sollte durch geschultes Personal und unter Einhaltung besonderer Anforderungen an die Infrastruktur (insbesondere die aseptische Durchführung) erfolgen.

Nivolumab ist im Kühlschrank (2° C bis 8° C) zu lagern, nicht einzufrieren sowie in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort verwendet werden, eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch wurde bei Lagertemperaturen von 2° C bis 8° C nachgewiesen.

Nivolumab darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Patienten müssen während der Behandlung mit Nivolumab auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen empfohlen, ebenso Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben.

Zudem sollten Ärzte das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf beginnen.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit einem anfänglichen ECOG Performance Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen, Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erhalten hatten, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät sowie Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Nivolumab sind in der Anlage II der SmPC hinterlegt. BMS setzt zusätzliche Kommunikationsmaterialien zur Risikominimierung entsprechend der Anforderungen der Zulassungsbehörde ein.

- Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.
- Die Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Die Karte bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.