

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 U

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AWG	Anwendungsgebiet
BMS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CD	Cluster of Differentiation
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
CPS	Combined Positive Score
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
imNW	Immunvermittelte Nebenwirkung
MEK	Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (Mitogen activated Extracellular signal-regulated Kinase)
MIUC	Muskelinvasives Urothelkarzinom
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PD-L2	Programmed Death Ligand-2
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
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 1-2) 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: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nivolumab
Handelsname:	OPDIVO®
ATC-Code:	L01FF01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42048
Pharmazentralnummer (PZN)	11024601 (40 mg) 11024618 (100 mg) 17197047 (120 mg)
ICD-10-GM-Code^a	C43.0; C43.1; C43.2; C43.3; C43.4; C43.5; C43.6; C43.7; C43.8; C43.9
Alpha-ID^b	I3412; I96374; I96375; I96207; I111156; I84707;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I96384; I110817; I133333; I76415
a: Angabe von allen endständigen ICD-10-Codes im Anwendungsgebiet. b: pro ICD-10-GM-Code wurde eine zugehörige Alpha-ID angegeben (es liegen noch weitere Alpha-IDs für die aufgeführten ICD-10-GM-Codes 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 1-4 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 1-4: 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 als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren ^b zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^c	31.05.2023	U
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Text „und Jugendlichen ab 12 Jahren“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur adjuvanten Behandlung des Melanoms bei Erwachsenen eingefügt. Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Zulassungserweiterung für „Jugendliche ab 12 Jahren“.</p> <p>c: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO[®] mit Stand Mai 2023 zu entnehmen.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: 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.	20. Juli 2015
Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission ^a : OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	28. Oktober 2015
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. ^c	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016
OPDIVO ist in Kombination ^d mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) ^e gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). ^f	11. Mai 2016

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	28. April 2017
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.	02. Juni 2017
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	30. Juli 2018
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	11. Januar 2019
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.	05. November 2020
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.	20. November 2020
OPDIVO ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	13. April 2021
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.	01. Juni 2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	24. Juni 2021
OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	28. Juli 2021
OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren.	19. Oktober 2021
OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	01. April 2022
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	01. April 2022
OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	01. April 2022

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren^g für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).^f</p>	31. Mai 2023
<p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor</p> <p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt.</p> <p>c: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.</p> <p>d: Der Text „in Kombination mit Ipilimumab“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur Behandlung (Monotherapie) des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen eingefügt.</p> <p>e: Der Abschnitt „und des Gesamtüberlebens (OS)“ wurde erst mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 19.10.2017 eingefügt.</p> <p>f: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO[®] zu entnehmen.</p> <p>g: Der Text „und Jugendlichen ab 12 Jahren“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen eingefügt.</p>	

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
U	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	Therapie nach ärztlicher Maßgabe Folgende Therapien werden als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom); ▪ Pembrolizumab (Monotherapie).
BRAF-V = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: Der G-BA führt hierzu Folgendes aus: „Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden. Der BRAF-V600-Mutationsstatus ist entsprechend zu berücksichtigen.“		

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie fand am 19. Oktober 2022 statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2022-B-204 dokumentiert. Der G-BA setzte die in Tabelle 1-6 aufgeführte ZVT fest.

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)

Zur Identifikation der bestverfügbaren Evidenz wurde zunächst nach methodisch hochwertigen RCT (Evidenzstufe 1b) für einen direkten Vergleich mit der ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte im Anwendungsgebiet gesucht. Da keine relevante RCT zur Beantwortung der genannten Fragestellungen identifiziert werden konnte, wurde im nächsten Schritt nach klinischen Studien unabhängig des Typs (interventionell und nicht-interventionell; Primärforschung) gesucht. Durch diese systematischen Recherchen konnte ebenfalls keine relevante klinische Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Gemäß Beratungsgespräch sollen für die vorliegende Nutzenbewertung außerdem alle der Zulassungsbehörde im Zulassungsverfahren vorgelegten Ergebnisse für Jugendliche aufbereitet, dargestellt und hinsichtlich ihrer Aussagekraft diskutiert werden. Entsprechend dieser Forderung des G-BA und aus Transparenzgründen wird darauf hingewiesen, dass dies im vorliegenden Anwendungsgebiet zwei Einzelfallberichte aus der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie CA209-915¹ umfasst. Aus Datenschutzgründen werden die Daten dieser Einzelfallberichte jedoch nicht dargestellt. Für die Nutzenbewertung ist das jedoch ohne Konsequenz, denn gemäß Spruchpraxis des G-BA werden Einzelfallberichte „nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da auf Basis von Einzelfallberichten eine Einschätzung zur Aussagesicherheit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich ist“.²

Insgesamt konnte für das vorliegende Anwendungsgebiet keine geeignete klinische Studie identifiziert werden, die zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet ist.

¹ Die randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie CA209-915 wurde nicht über die systematische Literaturrecherche identifiziert, da diese nicht alle der Einschlusskriterien erfüllt.

² Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Caplacizumab (neues Anwendungsgebiet: erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, 12 bis < 18 Jahre). Vom 07. Januar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7212/2021-01-07_AM-RL-XII_Capalcizumab_D-566_TrG.pdf, aufgerufen am 08.06.2023.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Entsprechend liegt keine Evidenz aus einer klinischen Studie mit jugendlichen Patienten³ ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion vor.

Dem Beratungsgespräch folgend wurde ferner die Möglichkeit eines Evidenztransfers von der Erwachsenenpopulation auf die vorliegend betrachtete Population der Jugendlichen ab 12 Jahren geprüft. Neben der Feststellung der hinreichenden Vergleichbarkeit durch die EMA muss für einen Evidenztransfer laut G-BA Evidenz basierend auf klinischen Studien für die relevante Population vorliegen, hier also klinische Studien mit jugendlichen Patienten. Da im betrachteten Anwendungsgebiet der Jugendlichen ab 12 Jahren keine Evidenz in Form einer klinischen Studie vorliegt, wird ein Evidenztransfer als nicht durchführbar eingestuft.

Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
U	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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).

³ Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind geschlechtsneutral und beziehen sich auf Angehörige aller Geschlechter.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die oben beschriebene eingeschränkte Evidenzlage spiegelt sich auch in dem Sachverhalt wider, dass aus den vorliegenden Leitlinien zur adjuvanten Behandlung des Melanoms keine Empfehlungen für Jugendliche ab 12 Jahren hervorgehen und es entsprechend bisher keinen eigenen Therapiestandard für diese Patientenpopulation gibt. Der sich daraus ergebende therapeutische Bedarf und dessen Deckung durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Nivolumab wird in Abschnitt 1.6 beschrieben.

Vor dem Hintergrund des von der EMA bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Profiles von Nivolumab für die Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren sowie der Seltenheit der Erkrankung im relevanten Alterssegment und der damit verbundenen Limitationen bei der Durchführung klinischer Studien wird es im vorliegenden Fall als sachgerecht erachtet, einen bewertbaren Zusatznutzen anhand der EMA-Bewertung abzuleiten. Daher ergibt sich unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise für Nivolumab für das vorliegende Anwendungsgebiet ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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 Zulassungserweiterung umfasst die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren.

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

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

Für die Beurteilung der Indikation zur adjuvanten Therapie muss neben den o. g. Kriterien zu Stadium der Erkrankung, klinischen Befunden und therapeutischen Entscheidungen auch das individuelle Rezidivrisiko berücksichtigt werden: Je höher dieses ist, umso dringlicher wird im individuellen Fall eine adjuvante Therapie zu empfehlen sein.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Therapie jugendlicher Patienten orientiert sich an der Behandlung der Erwachsenen, für die in der aktuellen S3-Leitlinie die Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sowie die BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombination aus Dabrafenib plus Trametinib empfohlen werden. Jedoch war lange keine der genannten Therapieoptionen für Jugendliche zugelassen. Seit Juni 2022 ist Pembrolizumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren in Deutschland zugelassen, aber nicht für das Tumorstadium IV. Dabrafenib und Trametinib können in der jugendlichen Patientenpopulation aktuell nur im „off-label use“ eingesetzt werden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 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)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
U	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	1 – 4
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Tabelle 1-9: 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			
U	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	1 – 4
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
U	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	46.850,44 € – 75.354,24 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient 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 ^c
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
U	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	Pembrolizumab: ^d 47.382,23 € – 93.064,46 €
<p>AWG = Anwendungsgebiet</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Ausführungen zur ZVT finden sich in Tabelle 1-6.</p> <p>c: Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Kosten nur für diejenigen Wirkstoffe dargestellt, die im vorliegenden AWG zugelassen sind.</p> <p>d: Die Zulassung von Pembrolizumab umfasst nur Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion.</p>				

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)

In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen, Patienten mit Infusionsreaktionen, Patienten mit systemischer Immunsuppression, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Spezifisch für Patienten mit adjuvanter Behandlung des Melanoms sind in der Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu fehlenden Erfahrungen enthalten für Patienten mit vorheriger Autoimmunerkrankung und Erkrankungen, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten erfordern; für Patienten mit vorheriger Melanomtherapie; für Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.