

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 X

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.09.2023

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..... | 23 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 25 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 27 |

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 | 9 |
| 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: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-76K..... | 17 |
| 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)..... | 24 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 24 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 25 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 26 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| Alpha-ID | Vom Alphabetischen Verzeichnis der ICD-10-GM abgeleiteter Identifier |
| ALK | Anaplastic Lymphoma Kinase |
| ASCT | Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation) |
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem |
| BMS | Bristol Myers Squibb |
| cHL | Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma) |
| CPS | Combined Positive Score |
| DBL | Database Lock |
| DMFS | Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-Free Survival) |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| EMA | European Medicines Agency |
| EORTC-QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module |
| EQ-5D | European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions |
| FACT-GP5 | Functional Assessment of Cancer Therapy - Item GP5 |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HER2 | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 |
| HR | Hazard Ratio |
| ICD | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| ICD-10-GM | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification |
| imNW | Immunvermittelte Nebenwirkung |
| KI | Konfidenzintervall |
| MD | Mittlere Differenz |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| MIUC | Muskelinvasives Urothelkarzinom (Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma) |
| MMRM | Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements) |
| N.A. | Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht |
| NSCLC | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer) |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| PD-L1 | Programmed Death Ligand-1 |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |
| RFS | Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival) |
| RR | Relatives Risiko (Relative Risk) |
| SCCHN | Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference) |
| SmPC | Summary of Product Characteristics |
| SUE | Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) |
| UE | Unerwünschte(s) Ereignis(se) |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| 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 1-2) 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 | C43.0; C43.1; C43.2; C43.3; C43.4; C43.5; C43.6; C43.7; C43.8; C43.9 |
| Alpha-ID | I3412; I96374; I96375; I96207; I111156; I84707; I96384; I110817; I133333; I76415 |

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 Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1) ^b | 21.08.2023 | X |
| <p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion.</p> <p>Der Wortlaut des Abschnitts 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> | | |

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 |
| OPDIVO ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren ^g zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f | 31. Mai 2023 |

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>OPDIVO ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1).^f</p> | 26. Juni 2023 |
| <p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ASCT = Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BMS = Bristol Myers Squibb; cHL = Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma); CPS = Combined Positive Score; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; MIUC = Muskelinvasives Urothelkarzinom (Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma); NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)</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 „zur 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 adjuvanten Behandlung des Melanoms bzw. 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 | |
| X | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung | Beobachtendes Abwarten |
| | | |
| 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 Unterstreichung zu markieren. | | |

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

Der G-BA setzte beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die gesamte Patientengruppe der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet fest. Bristol Myers Squibb (BMS) folgt dem G-BA hinsichtlich der ZVT beobachtendes Abwarten.

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

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)

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur ZVT wurde in der direkt vergleichenden RCT CA209-76K nachgewiesen.

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

In der folgenden Tabelle 1-7 sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Nivolumab basierend auf einem erheblichen Vorteil beim Rezidivfreien Überleben (Morbidity) und einem beträchtlichen Vorteil beim Fernmetastasenfreien Überleben (Morbidity).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-76K

| Endpunkt RCT ⁽¹⁾ | Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert | Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage |
|---|--|---|
| Morbidität | | |
| Rezidivfreies Überleben | | |
| RFS | HR = 0,529 (0,396; 0,707) p < 0,0001 36-Monats-RFS-Raten: 69,1 % vs. 58,3 % | Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis |
| Fernmetastasenfreies Überleben | | |
| DMFS | HR = 0,623 (0,433; 0,895) p = 0,0098 36-Monats-DMFS-Raten: 78,1 % vs. 66,7 % | Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis |
| Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 (MMRM)⁽²⁾ | | |
| Fatigue | MD = 1,16 (-0,80; 3,12), p = 0,2442 | Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen |
| Übelkeit und Erbrechen | MD = 0,60 (-0,18; 1,38), p = 0,1292 | |
| Schmerz | MD = 2,18 (0,29; 4,07), p = 0,0237 SMD = 0,18 (0,02; 0,33) | |
| Dyspnoe | MD = -0,51 (-2,26; 1,25), p = 0,5702 | |
| Schlaflosigkeit | MD = 0,42 (-1,84; 2,69), p = 0,7139 | |
| Appetitminderung | MD = 2,12 (0,71; 3,54), p = 0,0034 SMD = 0,23 (0,07; 0,38) | |
| Obstipation | MD = 0,53 (-0,97; 2,03), p = 0,4890 | |
| Diarrhoe | MD = 1,07 (-0,24; 2,39), p = 0,1101 | |
| Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MMRM)⁽³⁾ | | |
| VAS | MD = -1,36 (-2,68; -0,03), p = 0,0447 SMD = -0,16 (-0,31; 0,00) | Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt RCT ⁽¹⁾ | Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert | Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage |
|---|---|--|
| Lebensqualität | | |
| <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 (MMRM)⁽³⁾</i> | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | MD = -1,38 (-3,03; 0,26), p = 0,0988 | Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen |
| Körperliche Funktion | MD = -1,00 (-2,22; 0,23), p = 0,1100 | |
| Rollenfunktion | MD = -2,39 (-4,33; -0,44), p = 0,0161 SMD = -0,19 (-0,34; -0,03) | |
| Emotionale Funktion | MD = 0,15 (-1,55; 1,85), p = 0,8595 | |
| Kognitive Funktion | MD = 0,52 (-1,04; 2,08), p = 0,5121 | |
| Soziale Funktion | MD = -1,29 (-2,86; 0,28), p = 0,1079 | |
| Verträglichkeit | | |
| <i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i> | | |
| Schwere UE | HR = 1,963 (1,393; 2,768) p < 0,0001 RR = 1,75 (1,29; 2,39) p = 0,0002 | Geringerer Nutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis |
| Schwerwiegende UE (SUE) | HR = 1,690 (1,134; 2,519) p = 0,0092 RR = 1,54 (1,07; 2,24) p = 0,0187 | |
| Zum Therapieabbruch führende UE | HR = 7,169 (3,638; 14,126) p < 0,0001 RR = 6,50 (3,35; 12,59) p < 0,0001 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt RCT ⁽¹⁾ | Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert | Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage |
|---|---|---|
| DBL = Database Lock; DMFS = Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-Free Survival); EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittlere Differenz; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival); RR = Relatives Risiko (Relative Risk); SMD = Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference); SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala | | |
| (1) Die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts mit DBL im April 2023 sind dargestellt. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts wurde in der vorliegenden Therapiesituation (adjuvante Behandlung des Melanoms im frühen Stadium nach vollständiger Resektion) keine Auswertung zum Gesamtüberleben (OS) durchgeführt, da die präspezifizierte Anzahl benötigter Ereignisse noch nicht erreicht worden war. (2) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Nachteil für Nivolumab vs. Kontrollarm. (3) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab vs. Kontrollarm. | | |

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 | |
| X | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in adjuvanter Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion | 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

In der RCT CA209-76K wird Nivolumab direkt mit der ZVT beobachtendes Abwarten verglichen. Die in dieser Studie betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur ZVT sind folgende Ergebnisse maßgeblich (siehe Tabelle 1-7):

Morbidität

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab

Nivolumab reduzierte das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod (RFS-Ereignis) statistisch signifikant um annähernd die Hälfte gegenüber dem Kontrollarm (HR für Rezidivfreies Überleben: 0,53 (95 %-KI: 0,40; 0,71), $p < 0,0001$). Folglich verdoppelt Nivolumab die Chance auf eine potenzielle Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz nahezu. Das mediane Rezidivfreie Überleben wurde unter Nivolumab noch nicht erreicht und betrug im Kontrollarm 36,1 Monate (95 %-KI: 24,8; N.A.).

Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Auftreten eines Rezidivs als Scheitern der potenziellen Heilung zu werten. Folglich wird der Endpunkt als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft.

Der Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs in den Stadien IIB/IIC beschränkt sich gemäß S3-Leitlinie auf die ersten 2 Jahre nach Primärdiagnose. Dieser Hochrisikozeitraum wird mit dem im Dossier dargestellten Datenschnitt adäquat abgedeckt bzw. sogar überschritten. Das Ausmaß der Effekte ist somit sicher quantifizierbar.

Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab

Nivolumab reduzierte das Risiko für das Auftreten einer Fernmetastase oder den Tod (DMFS-Ereignis) statistisch signifikant um knapp 40 % gegenüber dem Kontrollarm (HR für Fernmetastasenfreies Überleben: 0,62 (95 %-KI: 0,43; 0,90), $p = 0,0098$). Das mediane Fernmetastasenfreie Überleben war unter Nivolumab noch nicht erreicht und betrug im Kontrollarm 36,1 Monate (95 %-KI: 32,9; N.A.).

Entsprechend RFS wird auch DMFS als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft und das Ausmaß der Effekte ist sicher quantifizierbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 und
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS*
Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen

Bei sechs der acht Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm für die Änderung zu Studienbeginn (MMRM). Bei den beiden anderen Symptomskalen Schmerz und Appetitminderung sowie beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Auf Basis der Effektgröße (Hedges' g) ist der beobachtete Unterschied jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30
Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen

Bei fünf der sechs Skalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm für die Änderung zu Studienbeginn (MMRM). Bei der Skala Rollenfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Auf Basis der Effektgröße (Hedges' g) ist der beobachtete Unterschied jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen.

VerträglichkeitHinweis auf einen geringeren Nutzen von Nivolumab

Für schwere, schwerwiegende und zum Therapieabbruch führende UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (HR: 1,96 (95 %-KI: 1,39; 2,77), $p < 0,0001$; 1,69 (95 %-KI: 1,13; 2,52), $p = 0,0092$; 7,17 (95 %-KI: 3,64; 14,13), $p < 0,0001$; RR: 1,75 (95 %-KI: 1,29; 2,39), $p = 0,0002$; 1,54 (95 %-KI: 1,07; 2,24), $p = 0,0187$; 6,50 (95 %-KI: 3,35; 12,59), $p < 0,0001$).

Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich der Einordnung der negativen Effekte bei der Verträglichkeit folgende Aspekte von Bedeutung: Mehr als 60 % der UE, die zum Abbruch der Nivolumab-Therapie führten, sind von Grad 1-2. Auch Patienten, die die Nivolumab-Therapie aufgrund von UE abbrachen, konnten einen Großteil der geplanten Behandlungszyklen erhalten. Da die ZVT keine aktive Therapie, sondern beobachtendes Abwarten ist, stellt es für die Patienten gegenüber der ZVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abbrechen müssen. Der Unterschied in den zum Therapieabbruch führenden UE ist immanent durch die Verwendung einer aktiven Therapie. Zudem wird die Lebensqualität nicht in klinisch relevanter Weise beeinträchtigt. Darüber hinaus fühlten sich im Studienverlauf etwa 90 % der Patienten im Nivolumab-Arm mit Beantwortung des FACT-GP5-Items durch die Nebenwirkungen gar nicht oder nur wenig beeinträchtigt. Die beobachteten UE sind mit den bewährten Behandlungsalgorithmen zum Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

behandelbar. Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

Die negativen Effekte bei der Verträglichkeit gegenüber der nicht aktiven ZVT beobachtendes Abwarten werden zwar als relevant für die Patienten betrachtet, sie rechtfertigen jedoch unter Berücksichtigung des kurativen Therapieansatzes im Vergleich zum erheblichen Vorteil beim Rezidivfreien Überleben keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Nivolumab für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Dieses gründet insgesamt auf einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der ZVT, insbesondere durch eine Verlängerung der Dauer der potenziellen Heilung der Patienten von der Tumorerkrankung durch den kurativen Therapieansatz (Rezidivfreies Überleben).

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt ist als **Hinweis** einzustufen. Dies ist begründet durch die hohe Aussagekraft der Ergebnisse der RCT CA209-76K, in der Nivolumab direkt mit der ZVT verglichen wird.

Der Hochrisikozeitraum von 2 Jahren für das Auftreten von Rezidiven wird durch die RCT CA209-76K adäquat abgedeckt bzw. sogar überschritten. Daher ist das Ausmaß der Effekte **sicher quantifizierbar**.

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 Zielpopulation umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung.

Auch laut European Medicines Agency (EMA) sind das Krankheitsbild und die Therapie sowie der Wirkmechanismus, die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Nivolumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen vergleichbar.

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)

Das maligne Melanom zählt zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Das maligne Melanom ist wegen seiner hohen genetischen Heterogenität prognostisch ungünstig und als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten. Bei fast allen Patienten mit Tumoren im Stadium II erfolgt die Resektion des Primärtumors. Bis zum Ende des Hochrisikozeitraums von zwei Jahren nach Primärdiagnose erleiden etwa 20 % der Patienten im Stadium IIB und etwa 40 % im Stadium IIC ein Rezidiv. Ein Rezidiv, insbesondere das Auftreten von Fernmetastasen, verschlechtert die Prognose. Somit besteht ein dringender therapeutischer Bedarf an adjuvanten Therapieoptionen, die ein Rezidiv und insbesondere eine Progression in ein höheres Tumorstadium verhindern und somit das Langzeitüberleben erhöhen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| X | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung | ca. 1.620 – 2.310 |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung | | |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

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)

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 | | | |
| X | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung | erheblich | ca. 1.620 – 2.310 |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung | | | | |
| 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 1-11 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| X | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung | 46.850,44 € – 75.354,24 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: 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 |
|---|---|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| X | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung | Beobachtendes Abwarten | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung | patientenindividuell unterschiedlich |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

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 für 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. Wenn Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag.

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 vorheriger Autoimmunerkrankung, Patienten mit systemischer Immunsuppression, Patienten mit vorheriger Melanomtherapie (außer bestimmte Ausnahmen), Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Arzneimittel, das spezifisch auf T-Zell-Co-Stimulation oder Checkpoint-Wege abzielt, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(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.