

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis eigener Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
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 für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Verzeichnis eigener Tabellen

Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf
Endpunktebene aus Studie CA209-025..... 15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)
EAU	European Association of Urology
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IgG4	Immunglobulin-G4
irUE	immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
KI	Konfidenzintervall
MMRM	gemischtes Modell für wiederholte Messungen
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NW	Nebenwirkungen
ORR	Objektive Ansprechrage
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
UE	Unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
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, 80636 München

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

Name:	Dierk Neugebauer
Position:	Director Market Access
Adresse:	Arnulfstraße 29, 80636 München
Telefon:	Telefon: +49 89 121 42 186
Fax:	Telefax: +49 89 121 42 262
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 Uxbridge UB8 1DH Vereinigtes Königreich

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)

Immunonkologische Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren stellen einen neuen Therapieansatz dar und haben sich als zusätzliche Säule in der medikamentösen Behandlung von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen etabliert.

Krankheitserreger und Tumorzellen können auf verschiedenen Wegen einer Kontrolle des Immunsystems entgehen („Immun-Escape“) und damit ihrer Erkennung und Zerstörung entkommen. Das Ziel von immunonkologischen Ansätzen ist es, dem Immun-Escape entgegen zu wirken und die Funktion des Immunsystems zu stärken. Damit macht sich die Immunonkologie die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zunutze.

Eine besondere Rolle spielt hier die Modulation der sogenannten Immun-Checkpoints, die eine immunsuppressive Wirkung haben und damit eine Schädigung des Organismus durch überschießende Immunreaktionen verhindern. Tumorzellen aktivieren die Immun-Checkpoints zusätzlich und verstärken so die Hemmung der Immunantwort. Immunonkologische Wirkstoffe können die Immun-Checkpoints inhibieren und so die „Immunbremse“ lösen. Daher werden sie auch als Checkpoint-Inhibitoren bezeichnet.

Dieser Ansatz ist von anderen Immuntherapien zu unterscheiden. Immunonkologische Wirkstoffe modulieren aktiv und antigenunabhängig die Immunantwort. Demgegenüber stehen immuntherapeutische Ansätze mit (a) Vakzinen, die aktiv und antigenabhängig das Immunsystem beeinflussen, (b) Zytokinen, die eine Immunantwort verstärken können, sowie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(c) passive immuntherapeutische Ansätze mit monoklonalen Antikörpern und (d) durch adoptiven Zelltransfer.

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper, der an den Programmed Death 1 (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist.

Der PD-1-Rezeptor zählt wie Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) mit seinen Liganden zu den Checkpoint-Inhibitoren, die eine Schädigung des Organismus durch überschießende Immunreaktionen verhindern. Der CTLA-4-Mechanismus wird in einer frühen Phase der zellulären Immunantwort – dem „Priming“ – wirksam. Der PD-1-Mechanismus hingegen entfaltet seine Wirkung in einer späteren Phase der Immunantwort direkt am Tumor. Nivolumab wirkt der regulierenden Hemmung durch PD-L1 über den PD-1-Rezeptor entgegen und unterstützt so die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen.

Das Therapieziel der neuen immunonkologischen Behandlungsmethoden ist, indikationsübergreifend die Chance auf Langzeitüberleben zu verbessern. Erste längerfristige Überlebenszeitanalysen zeigen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und somit einen Anhalt für Langzeitüberleben durch Nivolumab.

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 als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016	D
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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
<p>Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p> <p>Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission⁽¹⁾:</p> <p>OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p>	<p>20. Juli 2015</p> <p>28. Oktober 2015</p>
OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. ⁽²⁾	04. April 2016
<p>(1) Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>(2) Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.</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 1-7 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	
D1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie	Everolimus
D2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Sunitinib

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Für die vorliegende Indikation „OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.“ wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wie in Tabelle 1-7 dargestellt gewählt. Dabei versteht B-MS unter Patienten mit „fortgeschrittenem“ Nierenzellkarzinom diejenigen Patienten, für die aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich ist und daher eine systemische Therapie indiziert ist.

Der G-BA teilt die Patienten in Abhängigkeit von der Vortherapie in zwei Teilpopulationen ein. B-MS folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT und operationalisiert sie wie folgt:

D1: Everolimus nach antiangiogenetischer Vortherapie

D2: Sunitinib nach Vortherapie mit Temsirolimus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter einer antiangiogenetischen Therapie wird die Behandlung mit Inhibitoren des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Signalwegs verstanden, wozu Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) und VEGF-bindende monoklonale Antikörper zählen. Laut relevanter Leitlinienempfehlungen stellt Everolimus den Therapiestandard nach Versagen von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren bzw. nach Versagen der VEGF-Inhibition dar.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Vortherapie mit Temsirolimus aufgrund einer ungünstigen Prognosestellung vor Beginn der Erstlinientherapie gemäß Leitlinien indiziert war.

In der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch hat der G-BA ausgeführt, dass eine Vortherapie mit Zytokinen nicht mehr empfohlen ist, nur noch selten erfolgt und deren therapeutische Relevanz weiter abnehmen wird, so dass für diese Therapiesituation keine gesonderte ZVT festgelegt wurde. Dies entspricht der Auffassung von B-MS.

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)

D1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, Vergleichstherapie: Everolimus

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

Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-025

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Everolimus Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
<i>Gesamtüberleben- Hauptanalyse</i>		
Gesamtüberleben	HR = 0,73 [0,60; 0,89], p = 0,0018 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung des Gesundheitszustandes/Verkürzung der Krankheitsdauer FKSI-DRS (Morbidität)		
Summenwert	Zeit bis zur Verschlechterung HR = 0,64 [0,54; 0,76], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D		
Index-Wert	Zeit bis zur Verschlechterung HR = 0,67 [0,56; 0,81], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Visueller Analogskalenwert (VAS)	Zeit bis zur Verschlechterung HR = 0,68 [0,57; 0,82], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Everolimus Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verbesserung der Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 1 (UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)</i>		
Jegliches UE	HR = 0,80 [0,69; 0,93], p = 0,0012 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
UE Grad 3-4	HR = 0,63 [0,52; 0,75], p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,96 [0,78; 1,19], p = 0,7191	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,63 [0,45; 0,87], p = 0,0056 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<i>Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 2 (UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)</i>		
Jegliches UE	HR = 0,80 [0,69; 0,92], p = 0,0011 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
UE Grad 3-4	HR = 0,64 [0,53; 0,76], p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,91 [0,74; 1,12], p = 0,3827	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,51 [0,36; 0,74], p = 0,0002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSII-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR = Hazard Ratio; irUE = immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; NW = Nebenwirkungen; RCT = Randomized Controlled Trial; SMD = Standardisierte mittlere Differenzen; SUE = schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se), VAS = Visuelle Analogskala		

D2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die eine Vortherapie mit Temezirolimus erhalten haben, Vergleichstherapie: Sunitinib

In der Zulassungsstudie CA209-025 wurde, gemäß dem weltweit üblichen Standard, Everolimus als Vergleichstherapie gewählt. Ein Einschlusskriterium dieser Studie war, dass die Teilnehmer nicht mit einem Inhibitor des mammalian Target of Rapamycin (mTOR) (u. a. Temezirolimus) vorbehandelt waren, da eine Therapiefolge mTOR-Inhibitor (Everolimus) nach mTOR-Inhibitor (Temezirolimus) nicht empfohlen wird. Da Nivolumab als Immuntherapie einen anderen Wirkmechanismus als Everolimus hat, unterliegt es dieser Beschränkung nicht. Der Ausschluss von mTOR-Inhibitor-vorbehandelten Patienten aus der Studie CA209-025 begründet sich somit durch die Vergleichstherapie.

Drei weitere publizierte Studien belegen jedoch die Wirksamkeit von Nivolumab in der mit Temezirolimus vorbehandelten Population (Phase II-Studie CA209-010, Phase I-Studien CA209-009 und CA209-003). Es ist davon auszugehen, dass der hochsignifikante Vorteil in der Wirksamkeit (Morbidität und Mortalität), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeit von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten gegenüber jeder der für die Teilpopulation der Vorbehandelten in Frage kommenden ZVT auch bei Temsirolimus vorbehandelten Patienten erhalten bleibt.

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	
D1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie	ja
D2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	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). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

D1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, Vergleichstherapie: Everolimus

Die in der Studie CA209-025 für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei diesen Patienten im Vergleich zu Everolimus sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gab es einen signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Hazard Ratio (HR) Nivolumab vs. Everolimus: 0,73 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,60; 0,89], $p = 0,0018$ (Hinweis). Dadurch wurde das Sterberisiko durch Nivolumab beträchtlich, und zwar um 27 %, gegenüber Everolimus gesenkt. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Nivolumab-Gruppe 25,00 Monate [95 %-KI: 21,75; N.A.] und war somit 5,45 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe (19,55 Monate [95 %-KI: 17,64; 23,06]). Die 1-Jahres-Überlebensrate bestätigt mit 76,0 % [95 %-KI: 71,5; 79,9] für Nivolumab, verglichen mit 66,7 % [95 %-KI: 61,8; 71,0] in der Everolimus-Gruppe, die Überlegenheit von Nivolumab. Die Daten der Zusatzanalysen Progressionsfreies Überleben (PFS) und Objektive Ansprechrate (ORR) unterstützen diese Ergebnisse. Diese Daten sind vor dem Hintergrund zu bewerten, dass bisher keine andere Prüfsubstanz in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) der Phase III im vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom gegenüber einem aktiven Komparator einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zeigen konnte.

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß FKSI-DRS

In der Analyse auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Summenwert des FKSI-DRS: HR Nivolumab vs. Everolimus: 0,64 [95 %-KI: 0,54; 0,76], $p < 0,001$. Dieser Wert ergibt eine beträchtliche Reduktion des Risikos der Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um 36 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus.

Für den FKSI-DRS-Summenwert zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse der Veränderung zu Studienbeginn über die Zeit (Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements), MMRM) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des FKSI-DRS-Summenwertes dargestellt. Die Werte der Nivolumab-Gruppe lagen für den FKSI-DRS-Summenwert bereits in Woche 4 statistisch signifikant über denen der Everolimus-Gruppe. Nivolumab zeigt zudem ab Woche 20 eine statistisch signifikante Verbesserung des FKSI-DRS-Summenwertes im Vergleich zu Studienbeginn.

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D

In der Analyse auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab für den Index-Wert des EQ-5D: HR Nivolumab vs. Everolimus: 0,67 [95 %-KI: 0,56; 0,81], $p < 0,001$. Dies stellt eine signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) um 33 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus dar. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) war in der Nivolumab-Gruppe 3,7 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe. Für die visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) des EQ-5D zeigte sich ebenfalls ein statistisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikanter Unterschied: HR Nivolumab vs. Everolimus: 0,68 [95 %-KI: 0,57; 0,82], $p < 0,001$. Dies stellt eine signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) um 32 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus dar. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) war in der Nivolumab-Gruppe 3 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe.

Für den Endpunkt VAS zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (MMRM) ein klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab.

In zwei weiteren Sensitivitätsanalysen wurde der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Wertes und des EQ-5D-VAS dargestellt. Der EQ-5D-Index-Wert zeigte eine kontinuierliche Verbesserung in der Nivolumab-Gruppe über den Zeitverlauf, und im Vergleich zu Everolimus an vielen Zeitpunkten mit einem statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Der Wert des EQ-5D-VAS zeigte bereits ab Woche 4 einen deutlichen Vorteil der Nivolumab-Gruppe gegenüber der Everolimus-Gruppe. Während in der Nivolumab-Gruppe eine kontinuierliche Verbesserung über den Zeitverlauf auftrat, blieben die Werte der Everolimus-Gruppe bis auf kleine Ausreißer konstant im negativen Bereich.

Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für UE Grad 3-4, Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Therapieabbruch wegen UE, Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für jegliche UE. Zusatznutzen für den Endpunkt schwerwiegende UE nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 1 (UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Für die Endpunkte Jegliches UE, UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE gab es durchweg eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zur Everolimus-Gruppe: Jegliches UE: 0,80 [95 %-KI: 0,69; 0,93], $p = 0,0012$, UE Grad 3-4: 0,63 [95 %-KI: 0,52; 0,75], $p < 0,0001$, Therapieabbruch wegen UE: 0,63 [95 %-KI: 0,45; 0,87], $p = 0,0056$. Nivolumab senkte damit das Risiko für das Auftreten eines jeglichen UE um 20 %, für das Auftreten von UE Grad 3-4 sogar um 37 % und für Therapieabbruch wegen UE um 37 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 3,09 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe: Nivolumab vs. Everolimus für UE Grad 3-4: 6,74 vs. 3,65 Monate. Der Endpunkt schwerwiegende UE wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Nivolumab- und der Everolimus-Gruppe auf.

Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 2 (UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Für die Endpunkte Jegliches UE, UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung gab es ebenfalls eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zur Everolimus-Gruppe: Jegliches UE: 0,80 [95 %-KI: 0,69; 0,92], $p = 0,0011$, UE Grad 3-4: 0,64 [95 %-KI: 0,53; 0,76], $p < 0,0001$, Therapieabbruch wegen UE: 0,51 [95 %-KI: 0,36; 0,74], $p = 0,0002$.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nivolumab senkte damit das Risiko für das Auftreten eines jeglichen UE um 20 %, für das Auftreten von UE Grad 3-4 um 36 % und für Therapieabbruch wegen UE um 49 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 3,25 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe: Nivolumab vs. Everolimus für UE Grad 3-4: 6,93 vs. 3,68 Monate. Der Endpunkt schwerwiegende UE wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Nivolumab- und der Everolimus-Gruppe auf. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse 2 die Ergebnisse der Hauptanalyse 1, so dass nicht von einer Beeinflussung durch die Erfassung von Progressen der Grunderkrankung auf das Ergebnis ausgegangen werden kann.

Diese Ergebnisse werden durch die Zusatzanalyse 1 (Nebenwirkungen (NW)) und Zusatzanalyse 2 (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE)) bestätigt.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, da es sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus um eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

D2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die eine Vortherapie mit Temsirolimus erhalten haben, Vergleichstherapie: Sunitinib

Die Wahl der weltweiten Standardtherapie Everolimus für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom als Komparator in der Studie CA209-025 begründet den Ausschluss von Patienten, welche mit einem mTOR-Inhibitor vorbehandelt wurden. Die Wirksamkeit von Nivolumab in der mit Temsirolimus vorbehandelten Population wird jedoch durch weitere publizierte Studien (CA209-010, CA209-009 und CA209-003) belegt. Bei diesen Studien handelt es sich jeweils um nicht-kontrollierte Studien, in denen Nivolumab überwiegend nicht in zugelassener Dosierung gegeben wurde. In Studie CA209-010 erhielten n = 64 der N = 167 Teilnehmer in einer der vorhergehenden Therapielinien einen mTOR-Inhibitor. In Studie CA209-009 erhielten n = 15 der N = 91 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom einen mTOR-Inhibitor in einer der vorigen Therapielinien. In Studie CA209-003 mit N = 34 Teilnehmern, die an fortgeschrittenem oder rezidivierendem Nierenzellkarzinom erkrankt waren, erhielten n = 7 Teilnehmer einen mTOR-Inhibitor in der Vorgeschichte.

Zudem kommt auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im CHMP Rapporteurs Joint Assessment Report zum Schluss, dass keine Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von Nivolumab bei nicht antiangiogenetischen Vortherapien vorliegen. Eine Zulassungseinschränkung wird aus diesem Grund diesbezüglich nicht vorgenommen.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass der erhebliche Vorteil in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten gegenüber jeder der für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilpopulation der Vorbehandelten in Frage kommenden ZVT auch bei Temsirolimus vorbehandelten Patienten erhalten bleibt. Da die Ergebnisse jedoch ein hohes Verzerrungspotential bergen, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von mit Temsirolimus vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Nierenzellkarzinom.

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)

Neben anderen Indikationen ist Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie zugelassen.

Ein Nierenzellkarzinom wird als „fortgeschritten“ bezeichnet, wenn aufgrund lokaler Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich ist und daher eine systemische Therapie indiziert ist. Da es sich hierbei um eine klinisch-therapeutische Definition von „fortgeschritten“ handelt, kann das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom streng genommen nicht direkt einem Stadium der Erkrankung zugeordnet werden. Jedoch wird davon ausgegangen, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom weitestgehend dem Stadium IV nach der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) entspricht, welches im Wesentlichen metastasierte Erkrankungen umfasst.

Unter einer „Vortherapie“ wird hier eine vorherige systemische Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung verstanden. Ob bereits eine nicht-systemische Behandlung in einem früheren Stadium der Erkrankung erfolgt ist, spielt demnach keine Rolle.

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)

Ziel der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und die Chance auf ein mögliches Langzeitüberleben in Verbindung mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Bisher konnte allerdings kein Wirkstoff einen signifikanten Vorteil beim medianen Gesamtüberleben sowie kein Langzeitüberleben bei vorbehandelten fortgeschrittenen Patienten zeigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt haben Everolimus und antiangiogenetische Ansätze die therapeutische Landschaft verändert, dennoch werden diese Therapien nur mit einem eingeschränkten Gesamtüberleben assoziiert. Auch wenn sich das Gesamtüberleben im historischen Vergleich verbessert hat, stagniert die Überlebenserwartung in klinischen Studien. Ein weiterer Schritt ist nur durch die Entwicklung neuer Wirkmechanismen zu erwarten.

Da die anfangs genannten Therapieziele bisher nicht bzw. nur unzulänglich erreicht werden, besteht ein Bedarf an neuen Behandlungsoptionen. Von den neuen aktiven Immuntherapien werden zusätzliche Therapieziele wie langfristiges Ansprechen oder langanhaltende Remissionen bei guter gesundheitsbezogener Lebensqualität erwartet. Dazu zählt die Blockade von immunologischen Checkpoints.

Mit Nivolumab wurde erstmals eine Therapie mit einer immunonkologischen Substanz in der Indikation Nierenzellkarzinom zugelassen. Immuntherapeutische Ansätze sind für die Behandlung von immunogenen Tumoren, wie dem Nierenzellkarzinom, besonders vielversprechend, wie die Ergebnisse der Zulassungsstudie von Nivolumab zeigen. Die European Association of Urology (EAU) hat in ihrer kürzlich aktualisierten Leitlinie eine Empfehlung mit dem höchsten Grad (A) für Nivolumab aufgenommen: Nivolumab wird nachdrücklich empfohlen für Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom, die nach einer oder zwei Linien mit einer gegen VEGF gerichteter Therapie progredieren, auf Grundlage eines OS-Vorteils gegenüber Everolimus.

Im Vergleich zu Everolimus hat Nivolumab eine bisher nicht erreichte, statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei vorbehandelten Patienten mit Nierenzellkarzinom gezeigt. Weiterhin konnten eine höhere Tumorresponse-Rate, eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein geringeres Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen gezeigt werden.

Die bisherigen Optionen zur zielgerichteten systemischen Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms umfassen Wirkstoffe zur Inhibition von VEGF-Rezeptoren, gegen zirkulierendes VEGF gerichtete Antikörper sowie mTOR-Inhibitoren. Mit Nivolumab wird das Spektrum um die neue Wirkstoffklasse der Checkpoint-Inhibitoren erweitert, so dass neben der erstmalig nachgewiesenen signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens bei vorbehandelten Patienten nun auch eine zusätzliche Option mit einem neuen Wirkansatz im Rahmen der Sequenztherapie zur Verfügung steht.

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	
D1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogener Vortherapie	2.229 (1.204 – 3.330)
D2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	202 (109 – 370)

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			
D1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogener Vortherapie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogener Vortherapie	Erheblich	2.229 (1.204 – 3.330)
D2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Nicht quantifizierbar	202 (109 – 370)

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 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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
D1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie	108.311,32 € (106.465,32 €+1.846,00 €) ⁽¹⁾	241.425.932,28 € (130.406.829,28 €– 360.676.695,60 €)
D2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	108.311,32 € (106.465,32 €+1.846,00 €) ⁽¹⁾	21.878.886,64 € (11.805.933,88 €– 40.075.188,40 €)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
(1): Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung der Infusionslösung, jeweils pro Patient und Jahr.

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
263.304.818,92 € (142.212.763,16 €- 400.751.884,00 €)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie	108.311,32 € (106.465,32 €- 1.846,00 €) ⁽¹⁾	241.425.932,28 € (130.406.829,28 €- 360.676.695,60 €)
D2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	108.311,32 € (106.465,32 €- 1.846,00 €) ⁽¹⁾	21.878.886,64 € (11.805.933,88 €- 40.075.188,40 €)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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
263.304.818,92 € (142.212.763,16 €- 400.751.884,00 €)

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV 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 1-15: 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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
D1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie	Everolimus	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie	53.738,75 €	119.783.673,75 € (64.701.455,00 €– 178.950.037,50 €)
D2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Sunitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	55.821,02 €	11.275.846,04 € (6.084.491,18 €– 20.653.777,40 €)

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)

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.

Für Kinder- und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit vorhandenen Hirnmetastasen oder Gehirnmastasen in der Vorgeschichte, Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva 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 Summary of Product Characteristics (SmPC) hinterlegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

B-MS 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.