

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: 07.06.2016

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.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

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).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den Studien CA209-067 und CA209-069	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	v-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B
BRAF+	BRAF-V600-Mutation-positiv
BRAFwt	BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp)
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4
ECOG Performance Status	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EQ-5D-VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – Visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
Ipi	Ipilimumab
irUE	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MEK	Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (Mitogen activated Extracellular signal-regulated Kinase)
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
Nivo	Nivolumab
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Das Immunsystem kann von Tumorzellen gebildete Antigene als körperfremd erkennen und die Tumorzellen angreifen. Entgehen Tumorzellen diesem Verteidigungssystem, kann Krebs entstehen.

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

Nivolumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der als Inhibitor des PD-1-Rezeptors die Aktivierung der T-Zellen erhält und die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen verstärkt.

Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der als CTLA-4-Inhibitor die spezifische, zelluläre Immunabwehr des Körpers und damit den physiologischen Eliminierungsprozess von Krebszellen verstärkt.

Bei Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab ist von einem synergistischen Effekt auf die Immunantwort und die körpereigene Krebsabwehr auszugehen, da die CTLA-4- und PD-1-Signalweg-Blockaden in verschiedenen Phasen der zellulären Immunantwort an unterschiedlichen Stellen im Körper ablaufen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Anwendungsgebiet ist mit Pembrolizumab ein weiterer immunonkologischer Wirkstoff zugelassen. Talimogen laherparepvec ist ein gentechnisch verändertes, abgeschwächtes Herpes-simplex-Virus 1, das immunstimulierende Zytokine bildet. BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib) wirken spezifisch direkt auf die Tumorzelle, sofern eine BRAF-V600-Mutation vorliegt. Cobimetinib und Trametinib wirken über die Hemmung von MEK-Kinasen bei BRAF-V600-Mutation positiven Patienten. Alkylantien (Dacarbazin, Lomustin) hemmen unspezifisch das Zellwachstum.

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)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination 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) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) ^b .	nein	11. Mai 2016	E
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO[®] (Stand: Mai 2016) zu entnehmen.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

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

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	
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Ipilimumab
E1	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib
E2	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Ipilimumab
E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

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)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch vom 09.12.2015 für Nivolumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a) Therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten:

- Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib
- Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Ipilimumab

b) Vorbehandelte Patienten:

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

Nach Ansicht von B-MS ergibt sich bei Anwendung der Kriterien 1 bis 5 gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA Ipilimumab als ZVT, und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus.

Die Festlegung der Geschäftsstelle des G-BA wird dahingehend berücksichtigt, dass ergänzend die Fragestellungen untersucht werden, die sich aus den vom G-BA definierten Teilpopulationen mit den jeweiligen Vergleichstherapien ergeben.

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)

E: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus oder dem Vorbehandlungsstatus), Vergleich mit Ipilimumab

In der Gesamtschau erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus.

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab wurde aus der gesamten Population in den Studien CA209-067 und CA209-069 bzw. aus deren Meta-Analyse mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen.

In der folgenden Tabelle 1-A werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der Vergleichstherapie Ipilimumab für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf einem erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben, einem moderaten Vorteil für das Symptom Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 bei der Morbidität sowie einem erheblichen Nachteil in der Verträglichkeit.

E1: Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, Vergleich mit Vemurafenib

Für die Fragestellung E1 wurden keine Daten dargestellt. Es lagen keine RCT für einen direkten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Vemurafenib vor. Für einen indirekten Vergleich konnten grundsätzlich relevante RCT identifiziert werden. Der indirekte Vergleich wurde aber nicht durchgeführt, da dieser den vom G-BA nicht anerkannten, in Modul 4 A zu Nivolumab durchgeführten, indirekten Vergleich von Nivolumab versus Vemurafenib hätte umfassen müssen.

E2: Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, Vergleich mit Ipilimumab

Für die Fragestellung E2 sind die Ergebnisse der BRAFwt-Teilpopulation der Studien CA209-067 und CA209-069 bzw. aus deren Meta-Analyse in Tabelle 1-A ergänzend zu den Ergebnissen der Fragestellung E dargestellt.

E3: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

Für die Fragestellung E3 wurden keine Daten dargestellt, da keine relevante RCT für einen Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab versus patientenindividueller Therapie bei vorbehandelten Patienten identifiziert werden konnte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den Studien CA209-067 und CA209-069

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	Nivo+Ipi vs. Ipi Effektschätzer (95 %-KI) Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität⁽¹⁾⁽²⁾		
Fragestellung E: Gesamtüberleben (Meta-Analyse)	HR = 0,63 (0,51; 0,79) Mediane Überlebenszeiten (Monate): 067: N.A. vs. 19,94 069: N.A. vs. N.A. Überlebensraten: 067: 18-Monats-Überlebensrate 67,7 vs. 54,1 % 069: 24-Monats-Überlebensrate 63,8 vs. 53,6 % Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
<i>Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: Gesamtüberleben (Meta-Analyse)</i>	<i>HR = 0,64 (0,49; 0,82) Mediane Überlebenszeiten (Monate): 067: N.A. vs. 18,56 069: N.A. vs. 24,80 Überlebensraten: 067: 18-Monats-Überlebensrate 64,6 vs. 51,5 % 069: 24-Monats-Überlebensrate 69,0 vs. 53,2 %</i>	<i>k.A.⁽³⁾</i>
Morbidität⁽⁴⁾		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30: Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung)		
Fragestellung E: Schmerz (CA209-067)	HR = 0,79 (0,64; 0,98) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Geringer Zusatznutzen
Fragestellung E: (Übrige) Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30 (CA209-067/CA209-069)	Kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi bei den übrigen Symptomskalen in CA209-067 bzw. bei allen Symptomskalen in CA209-069.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<i>Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30 (CA209-067/CA209-069)</i>	<i>Kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</i>	<i>k.A.⁽³⁾</i>
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS: Hauptanalyse (MMRM)		
Fragestellung E: EQ-5D-VAS (CA209-067/CA209-069)	Kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<i>Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: EQ-5D-VAS (CA209-067/CA209-069)</i>	<i>Kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</i>	<i>k.A.⁽³⁾</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	Nivo+Ipi vs. Ipi Effektschätzer (95 %-KI) Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30⁽⁴⁾: Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung)		
Fragestellung E: Funktionskalen gemäß EORTC QLQ-C30 (CA209-067/CA209-069)	Kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<i>Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: Funktionskalen gemäß EORTC QLQ-C30 (CA209-067/CA209-069)</i>	<i>Kognitive Funktion: HR = 1,35 (1,01; 1,80) Kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi bei den übrigen Symptomskalen in CA209-067 bzw. bei allen Symptomskalen in CA209-069.</i>	<i>k.A.⁽³⁾</i>
Generische Lebensqualität EQ-5D⁽⁴⁾: Hauptanalyse (MMRM)		
Fragestellung E: Index-Wert/5 Einzeldomänen (CA209-067/CA209-069)	Kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<i>Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: Index-Wert/ 5 Einzeldomänen (CA209-067/CA209-069)</i>	<i>Beweglichkeit/Mobilität (CA209-069): Statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivo+Ipi, das allerdings nicht klinisch relevant ist. Kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi bei allen Lebensqualitätsskalen in CA209-067 bzw. bei den übrigen Lebensqualitätsskalen in CA209-069.</i>	<i>k.A.⁽³⁾</i>
Verträglichkeit⁽¹⁾		
Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 1 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress))		
Fragestellung E: Jegliches UE (Meta-Analyse)	HR = 1,24 (1,07; 1,45) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Geringer größerer Schaden
<i>Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: Jegliches UE (Meta-Analyse)</i>	<i>HR = 1,25 (1,05; 1,49)</i>	<i>k.A.⁽³⁾</i>
Fragestellung E: UE Grad 3-4 ⁽⁶⁾ (Meta-Analyse)	HR = 1,58 (1,31; 1,89) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher größerer Schaden
<i>Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: UE Grad 3-4⁽⁶⁾ (Meta-Analyse)</i>	<i>HR = 1,64 (1,23; 2,20)</i>	<i>k.A.⁽³⁾</i>
Fragestellung E: Schwerwiegende UE (SUE) (Meta-Analyse)	HR = 1,66 (1,73; 2,01) ⁽⁵⁾ Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher größerer Schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	Nivo+Ipi vs. Ipi Effektschätzer (95 %-KI) Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
<i>Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: Schwerwiegende UE (SUE) (Meta-Analyse)</i>	$HR = 1,69 (1,34; 2,12)^{(5)}$	k.A. ⁽³⁾
Fragestellung E: Therapieabbruch wegen UE (CA209-067/CA209-069)	CA209-067 $HR = 2,11 (1,58; 2,82)^{(5)}$ CA209-069 $HR = 4,53 (1,78; 11,50)^{(5)}$ Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher größerer Schaden
<i>Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: Therapieabbruch wegen UE (CA209-067/CA209-069)</i>	CA209-067 $HR = 2,20 (1,53; 3,15)^{(5)}$ CA209-069 $HR = 6,59 (2,02; 21,54)^{(5)}$	k.A. ⁽³⁾
Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 2 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)		
Fragestellung E: Jegliches UE (Meta-Analyse)	$HR = 1,22 (1,05; 1,42)$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Geringer größerer Schaden
<i>Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: Jegliches UE (Meta-Analyse)</i>	$HR = 1,23 (1,02; 1,48)$	k.A. ⁽³⁾
Fragestellung E: UE Grad 3-4 ⁽⁶⁾ (Meta-Analyse)	$HR = 1,63 (1,36; 1,95)^{(5)}$ Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher größerer Schaden
<i>Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: UE Grad 3-4⁽⁶⁾ (Meta-Analyse)</i>	$HR = 1,69 (1,35; 2,12)^{(5)}$	k.A. ⁽³⁾
Fragestellung E: Schwerwiegende UE (SUE) (Meta-Analyse)	$HR = 1,73 (1,44; 2,09)^{(5)}$ Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher größerer Schaden
<i>Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: Schwerwiegende UE (SUE) (Meta-Analyse)</i>	$HR = 1,77 (1,42; 2,22)^{(5)}$	k.A. ⁽³⁾
Fragestellung E: Therapieabbruch wegen UE (Meta-Analyse)	$HR = 2,85 (1,83; 4,46)^{(5)}$ Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher größerer Schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	Nivo+Ipi vs. Ipi Effektschätzer (95 %-KI) Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Ergänzende Darstellung: Fragestellung E2 – BRAFWt-Teilpopulation: Therapieabbruch wegen UE (CA209-067/CA209-069)	CA209-067 HR = 2,71 (1,83; 4,00) ⁽⁵⁾ CA209-069 HR = 6,59 (2,02; 21,54) ⁽⁵⁾	k.A. ⁽³⁾
<p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFWt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); 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; Ipi = Ipilimumab; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala</p> <p>(1) Im Fall einer beträchtlichen Heterogenität bei der Meta-Analyse (p-Wert des Tests auf Heterogenität < 0,20) wurde der Zusatznutzen nicht auf Basis der Meta-Analyse, sondern auf Basis der Ergebnisse der beiden Einzelstudien abgeleitet.</p> <p>(2) 067: 18-Monats-Datenschnitt vom 10.11.2015; 069: 24-Monats-Datenschnitt vom 25.02.2016.</p> <p>(3) Der Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wird unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus aus den Ergebnissen der Fragestellung E abgeleitet. Die Ergebnisse der BRAFWt-Teilpopulation zur Fragestellung E2 werden ergänzend dargestellt; ein Zusatznutzen wird aus diesen nicht gesondert abgeleitet.</p> <p>(4) Für die Endpunkte Morbidität und Lebensqualität liegt nur für die Studie CA209-067 ein Berücksichtigungsanteil $\geq 70\%$ vor. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Es werden die Ergebnisse aus den Einzelstudien CA209-067 und CA209-069 dargestellt, der Zusatznutzen wurde aber lediglich auf Basis der Ergebnisse der Studie CA209-067 abgeleitet.</p> <p>(5) Inzidenzraten > 5 % in allen zu vergleichenden Gruppen.</p> <p>(6) Hier wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt; Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	ja
E1	<i>Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist</i>	ja
E2	<i>Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist</i>	ja
E3	<i>Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</i>	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)

E: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus), Vergleich mit Ipilimumab

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich keine beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien ($p = 0,5209$), sodass die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden konnten. Das HR lag in der Meta-Analyse bei 0,63 (95 %-KI: 0,51; 0,79) und zeigte einen statistisch hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Ipilimumab. Dadurch wurde das Sterberisiko durch Nivolumab+Ipilimumab erheblich, und zwar um 37 % gegenüber Ipilimumab gesenkt.

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30

Für das Symptom Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome in der Studie CA209-067 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Ipilimumab (HR = 0,79 (95 %-KI: 0,64; 0,98)). Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die Verschlechterung dieses krankheitsbedingten Symptoms um 21 %.

- Hinweis auf einen geringen Schaden für Jegliches UE, Beleg für einen beträchtlichen Schaden für UE Grad 3-4 sowie Beleg für einen erheblichen Schaden für SUE und Therapieabbruch wegen UE (Hauptanalyse 1; Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) bzw. Hinweis auf einen geringen Schaden für Jegliches UE sowie Beleg für einen erheblichen Schaden für UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE (Hauptanalyse 2; UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Für die Hauptanalyse 1 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) wurde der Nutzen für die Endpunkte Jegliches UE, UE Grad 3-4 und SUE basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse bewertet, für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aufgrund der beträchtlichen Heterogenität zwischen den beiden Studien ($p = 0,1253$) basierend auf den Ergebnissen der Einzelstudien. Für alle vier UE-Kategorien zeigten sich jeweils statistisch hoch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Ipilimumab (Effektschätzer siehe Tabelle 1-A).

Für die Hauptanalyse 2 (Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) wurde der Nutzen für alle vier Endpunkte Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse bewertet. Für alle 4 UE-Kategorien zeigten sich jeweils statistisch hoch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Ipilimumab (Effektschätzer siehe Tabelle 1-A).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dem erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität und dem geringen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität steht der erhebliche Schaden in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber. Für die Saldierung des Zusatznutzens in der Gesamtschau sind hinsichtlich des Schadens in der Kategorie Verträglichkeit folgende Aspekte von Bedeutung:

- Es gibt keinerlei Hinweise auf eine Verschlechterung der Lebensqualität durch die UE im Vergleich zu Ipilimumab.
- Bei einem Therapieabbruch wegen UE sind die Patienten bereits mehrere Monate bis zu über einem Jahr unter Behandlung gewesen. Ein Teil der Patienten profitiert auch nach Therapieabbruch noch von einem Therapieeffekt.
- Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab und Ipilimumab ist über viele Jahre hinweg gut untersucht und auch zukünftig Gegenstand umfassender Forschungsaktivitäten von B-MS. Aus den daraus gewonnenen Erfahrungen konnten bereits wirkungsvolle Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden, die sich in der klinischen Routine über eine lange Zeit bewährt haben und eine wertvolle Grundlage für den Umgang mit den UE unter der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab darstellen.
- Umfangreiche Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE der Kombinationstherapie sind in der Fachinformation von Nivolumab sowie in den gemäß Risk Management Plan erstellten und vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) freigegebenen Materialien wie der Arztbroschüre und der Patientenkarte zu finden.
- Ein geeignetes Management im Umgang mit UE in der klinischen Praxis (intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose sowie frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern.
- Im Falle einer Unterbrechung der Therapie aufgrund von UE besteht nach deren erfolgreicher Behandlung, i.d.R. mit Glucocorticoiden bei immunvermittelten UE (irUE), die Option, die Therapie fortzuführen. Dies muss allerdings im Einzelfall nach dem Zustand des Patienten und dem Schweregrad des UE unter Beachtung der diesbezüglichen Angaben in der Fachinformation entschieden werden.
- Mit Ausnahme der endokrinen irUE sind die Ereignisse bei schneller und konsequenter Anwendung der bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement zumeist reversibel. Irreversible endokrine UE können in aller Regel mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden.

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend. Weiterhin gehen die UE im Allgemeinen nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Ipilimumab einher. Der sich aus der Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Risikominderung für Schmerzereignisse ergebende Zusatznutzen wird daher aufgrund des Schadens bei der Verträglichkeit in der Gesamtschau als „beträchtlich“ eingestuft.

E1: Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, Vergleich mit Vemurafenib

Da sowohl Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als auch Ipilimumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen sind und eingesetzt werden, stellt nach Ansicht von B-MS Ipilimumab auch für BRAF-V600-Mutation-positive Patienten eine geeignete ZVT zum Nachweis des Zusatznutzens dar.

Die in Fragestellung E untersuchten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom umfassen auch BRAF-V600-Mutation-positive Patienten. Daher ist für die Fragestellung E1 der Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit den Ergebnissen zur Fragestellung E belegt.

E2: Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, Vergleich mit Ipilimumab

Die in Fragestellung E untersuchten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom umfassen auch BRAF-V600-Mutation-negative Patienten. Daher ist für die Fragestellung E2 der Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit den Ergebnissen zur Fragestellung E belegt.

Die Ergebnisse für die ergänzend dargestellte Teilpopulation der BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen zur Fragestellung E und bestätigen diese. Geringfügige Abweichungen in den Ergebnissen lassen sich durch die geringere Patientenzahl erklären.

E3: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist unabhängig vom Vorbehandlungsstatus für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Somit ist die Unterscheidung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten für den Einsatz der Kombinationstherapie und den Nachweis des Zusatznutzens nicht relevant.

Daher ist der Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Fragestellung E3 mit den Ergebnissen zur Fragestellung E belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus, da es sich gegenüber der ZVT Ipilimumab um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt, insbesondere durch eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens. Der Zusatznutzen ist für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen belegt.

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 Zulassung umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom. Die Zielpopulation umfasst therapienaive (nicht vorbehandelte) sowie vorbehandelte Patienten, darunter sowohl Patienten mit positivem als auch mit negativem BRAF-V600-Mutationsstatus. Obwohl eine derartige Unterscheidung kein primäres und alleiniges Entscheidungskriterium für bzw. gegen eine Therapieoption darstellt, insbesondere auch gemäß der Konsultationsfassung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ mit Stand April 2016, werden diese Patienteneigenschaften im Folgenden kurz beschrieben.

Therapienaive Patienten

Laut PEI sind nur diejenigen Patienten als therapienaiv (nicht vorbehandelt) anzusehen, die zuvor keine systemische Therapie im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben. Umfasst sind somit Patienten, bei denen in einem früheren Stadium der Erkrankung (Stadium I oder II) bereits eine Behandlung des Melanoms erfolgte, deren Erkrankung jedoch zwischenzeitlich fortgeschritten ist und die das fortgeschrittene Stadium III oder IV erreicht haben, sowie Patienten, die bei der Erstdiagnose des Melanoms bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung erreicht haben.

Vorbehandelte Patienten

Die Definition „vorbehandelt“ ergibt sich komplementär aus der Definition „therapienaiv“: Als vorbehandelt gelten alle Patienten, bei denen bereits mindestens eine systemische antineoplastische Therapie im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms durchgeführt wurde und der Tumor nicht ansprach oder nach dieser Behandlung progredient wurde.

BRAF-V600-Mutation

Eine mögliche therapeutische Relevanz der BRAF-V600-Mutation ist v.a. darin begründet, dass seit 2011 spezifische BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib) sowie seit 2015 MEK-Inhibitoren (Trametinib und Cobimetinib für die Kombinationstherapie) verfügbar sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund des vergleichsweise schnellen Ansprechens werden BRAF-Inhibitoren oftmals bei BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten mit hoher Tumorlast und schneller Krankheitsprogression als bevorzugt einzusetzen angesehen.

Für Nivolumab ist aufgrund seines Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifizierer keine direkte Interaktion mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar. Ferner geben die bereits vorgelegten Ergebnisse für die Monotherapie keinen Hinweis darauf, dass das Vorhandensein oder Fehlen einer BRAF-V600-Mutation das Behandlungsergebnis der Nivolumab-Anwendung klinisch relevant beeinflusst.

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)

Vor Zulassung der neuen Substanzen im Jahr 2011 hatten Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine sehr schlechte Prognose: Das 1-Jahres-Überleben lag bei etwa 25 %. Patienten wurde primär der Einschluss in klinische Studien empfohlen.

Bereits die Zulassung von Ipilimumab hat die Behandlung des malignen Melanoms nachhaltig verändert und gab Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erstmalig in größerem Umfang die Chance auf Langzeitüberleben. Zudem stehen inzwischen zielgerichtete BRAF-Inhibitoren sowie deren Kombination mit MEK-Inhibitoren zur Verfügung, allerdings ausschließlich für Patienten mit entsprechender BRAF-V600-Mutation; bei über der Hälfte der Patienten mit Melanom stellen sie keine Therapieoption dar. Ebenfalls seit 2015 zugelassen sind die Immunonkologika (Anti-PD-1-Antikörper) Nivolumab sowie Pembrolizumab jeweils als Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus.

Für viele Patienten konnte jedoch auch mit den zugelassenen innovativen Therapien kein lang anhaltendes Therapieansprechen und Langzeitüberleben erreicht werden. Mit der Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab steht jetzt eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die aufgrund der beiden synergistisch wirkenden immunonkologischen Angriffspunkte das unter Ipilimumab erreichte Gesamtüberleben unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus weiter zu steigern vermag.

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	
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	2444 – 3282
E1	<i>Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist</i>	694 – 830
E2	<i>Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist</i>	815 – 974
E3	<i>Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (davon BRAF+)</i>	936 – 1478 (431 – 680)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	beträchtlich	2444 – 3282
E1	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Therapienaive Patienten, BRAF ⁺	s. Gesamtpopulation	694 – 830
E2	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Therapienaive Patienten, BRAF ^{wt}	s. Gesamtpopulation	815 – 974
E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Vorbehandelte Patienten (davon BRAF ⁺)	s. Gesamtpopulation	936 – 1478 (431 – 680)

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		
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	163.401,76 (161.413,76 + 1.988,00)	399.353.901,44 bis 536.284.576,32
E1	<i>Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist</i>	<i>163.401,76 (161.413,76 + 1.988,00)</i>	<i>113.400.821,44 bis 135.623.460,80</i>
E2	<i>Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist</i>	<i>163.401,76 (161.413,76 + 1.988,00)</i>	<i>133.172.434,40 bis 159.153.314,24</i>
E3	<i>Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (davon BRAF+)</i>	<i>163.401,76 (161.413,76 + 1.988,00)</i>	<i>152.944.047,36 bis 241.507.801,28 (70.426.158,56 bis 111.113.196,80)</i>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
399.353.901,44
bis
536.284.576,32

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			
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	163.401,76 (161.413,76 + 1.988,00)	399.353.901,44 bis 536.284.576,32
E1	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Therapienaive Patienten, BRAF+	163.401,76 (161.413,76 + 1.988,00)	113.400.821,44 bis 135.623.460,80
E2	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Therapienaive Patienten, BRAFWt	163.401,76 (161.413,76 + 1.988,00)	133.172.434,40 bis 159.153.314,24
E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Vorbehandelte Patienten (davon BRAF+)	163.401,76 (161.413,76 + 1.988,00) (163.401,76 (161.413,76 + 1.988,00))	152.944.047,36 bis 241.507.801,28 (70.426.158,56 bis 111.113.196,80)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
399.353.901,44 bis 536.284.576,32

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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				
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	74.281,52 (73.997,52 + 284,00)	181.544.034,88 bis 243.791.948,64
E1	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib	Therapienaive Patienten, BRAF+	93.108,37 (93.108,37 + 0)	64.617.208,78 bis 77.279.947,10
E2	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Ipilimumab	Therapienaive Patienten, BRAFwt	74.281,52 (73.997,52 + 284,00)	60.539.438,80 bis 72.350.200,48
E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Dacarbazin als patienten-individuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten	5317,07 (3940,07 + 1377,00) bis 13.071,30 (6.186,30 + 6.885,00)	4.976.777,52 bis 19.319.381,40
E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Ipilimumab als patienten-individuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten	74.281,52 (73.997,52 + 284,00)	69.527.502,72 bis 109.788.086,56

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Lomustin als patienten-individuelle Therapie ²⁾	Vorbehandelte Patienten	926,42 (926,42 + 0) bis 1.158,02 (1.158,02 + 0)	867.129,12 bis 1.711.553,56
E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Nivolumab als patienten-individuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten	108.311,32 (106.465,32 + 1.846,00)	101.379.395,52 bis 160.084.130,96
E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Pembrolizumab als patienten-individuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten	145.263,64 (144.056,64 + 1207,00)	135.966.767,04 bis 214.699.659,92
E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Cobimetinib+ Vemurafenib als patienten-individuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten, BRAF+	180.952,49 (180.952,49 + 0)	77.990.523,19 bis 123.047.693,20
E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Dabrafenib als patienten-individuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten, BRAF+	91.067,99 (91.067,99 + 0)	39250303,69 bis 61926233,20
E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Dabrafenib+ Trametinib als patienten-individuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten, BRAF+	196.129,59 (196.129,59 + 0)	84.531.853,29 bis 133.368.121,20
E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Trametinib als patienten-individuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten, BRAF+	105.061,60 (105.061,60 + 0)	45.281.549,60 bis 71.441.888,00
E3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Vemurafenib als patienten-individuelle Therapie	Vorbehandelte Patienten, BRAF+	93.108,37 (93.108,37 + 0)	40.129.707,47 bis 63.313.691,60
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 sind die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse genannt.

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. Bei der Kombinationstherapie sollen Patienten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydratation erkennen lassen. 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 eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen, okulärem / uvealem Melanom, Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, Patienten, die eine Nebenwirkung vom Grad 4 hatten, die in Zusammenhang mit einer Anti-CTLA-4-Therapie stand, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät sowie Frauen in der Schwangerschaft oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Nivolumab sind in der Anlage II der SmPC hinterlegt. 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.