

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 F

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.12.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
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	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene gepoolt aus den Studien CA209-205 und CA209-039	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
BMS	Bristol-Myers Squibb
BSC	Best-Supportive-Care
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDCT	Hochdosismotherapie
HR	Hazard Ratio
IgG4	Immunglobulin G4
KI	Konfidenzintervall
NA	nicht berechenbar
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)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SZT / SCT	Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)
UE	unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anmerkung:

Zur besseren Lesbarkeit wurde meist die männliche Form (z.B. „Responder“, „Patient“, „Arzt“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche Form gemeint.

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:	+49 89 121 42 186
Fax:	+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. Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien machen sich immunonkologische Wirkstoffe wie der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr zunutze, um Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören.

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.

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.

Das Hodgkin-Lymphom besteht aus relativ wenigen malignen Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen, umgeben von einem hochgradig entzündlichen Mikroenvironment. Veränderungen im

Chromosomenabschnitt 9p24.1 führen bei diesen Zellen zu einer Überexpression von PD-L1 und PD-L2. Tumorbiologisch bestehen somit die Voraussetzungen für eine gute Wirksamkeit von Nivolumab beim Hodgkin-Lymphom.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
OPDIVO ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016	F
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
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015
<i>Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission⁽¹⁾:</i> OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	28. Oktober 2015
OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. ⁽²⁾	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016
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).	11. Mai 2016
(1) Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.	
(2) 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	
F	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	<p><u>Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - allogene Stammzelltransplantation oder - HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation) <p><u>Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom</p>		

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

Ein Beratungsgespräch hat am 18.04.2016 beim gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung: 2016-B-019). Zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) führt der G-BA aus:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) ist nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin:

Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:

- allogene Stammzelltransplantation

oder

- HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)

Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien

Der Festlegung des G-BA zu dieser Therapiesituation wird gefolgt. Allerdings wird eine Unterteilung in letztlich drei Subgruppen bzw. Therapiesituationen angesichts der sehr geringen Patientenzahlen in dieser mehrfach vorbehandelten Therapiesituation als problematisch angesehen. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass eine HDCT gefolgt von ASCT nur bei Patienten mit „Spätrezidiv“ empfohlen wird, bei denen eine erste HDCT und ASCT zu einer ausreichend langen Remission -d.h. >12 Monate- geführt hat. Bei den Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, ist zu berücksichtigen, dass die meisten für HL zugelassenen Therapien keine Option darstellen: teilweise wurden sie in der Standardprimärtherapie gegeben, teils sind sie in dieser Situation keine empfohlenen Therapien. Hingegen sind relevante klinische Optionen „off-label“.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der G-BA hat für die Therapie nach ASCT und Brentuximab Vedotin in Patientengruppen unterschieden, die für eine weitere Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen bzw. nicht in Frage kommen. Eine verlässliche prädiktive Einteilung der Patienten in der relevanten Therapiesituation ist auch anhand von Kriterien wie Alter, Stadium oder Prognosescores nicht möglich. Deshalb wird für beide Patientengruppen der Zusatznutzen von Nivolumab jeweils anhand der Gesamtpopulation dargestellt. Es liegen zwei einarmige Studien (CA209-205 und CA209-039) für Nivolumab vor. Auf Basis der patientenindividuellen Daten wird eine gepoolte Patientenpopulation aus beiden Studien (Kohorte B, Patienten der Kohorte C mit derselben Therapiesequenz wie Kohorte B aus CA209-205 sowie Patienten aus CA209-039 mit derselben Therapiesequenz wie Kohorte B) gebildet und dargestellt, um eine möglichst homogene Patientenpopulation zu gewährleisten.

Die gepoolten Studiendaten von Nivolumab zeigen eine 12-Monats-Überlebensrate von 92,1%. Die mediane Überlebenszeit war noch nicht erreicht (95%-KI: [NA; NA]).

Bei 87,5% (95%-KI: [71,0%; 96,5%]) der Patienten mit B-Symptomatik zu Studienbeginn kam es unter Nivolumab zu einem kompletten Rückgang der patientenrelevanten B-Symptomatik.

Für die Endpunkte Morbidität (insbes. krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemäß EORTC QLQ-C30 und EQ-5D) ist für Nivolumab im Zeitverlauf eine Nicht-Verschlechterung bzw. teilweise eine Verbesserung belegt.

Die Sicherheit von Nivolumab ist auch für die Indikation cHL detailliert belegt.

Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

Für Patienten, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin für eine weitere SZT in Frage kommen, konnten in einer systematischen Literatursuche auf allen Evidenzstufen keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geeigneten Vergleichsdaten zur ZVT identifiziert werden (weder für die allogene SZT noch für die HDCT gefolgt von ASCT).

Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

Für die Gruppe von Patienten, die nicht für eine weitere SZT in Frage kommen (ZVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes), wurde eine Studie von Cheah 2016 identifiziert. Im historischen Vergleich zu den gepoolten Patienten mit Nivolumab aus den Studien CA209-205 und CA209-039, die in bzw. wie in Kohorte B behandelt wurden, zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab ($p < 0,001$): HR Nivolumab vs. ZVT: HR 0,25 (95%-KI: [0,14; 0,46]).

In der folgenden Tabelle 1-8 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT Stammzelltransplantation bzw. Therapie nach Maßgabe des Arztes für die betrachteten Endpunkte im Detail zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene gepoolt aus den Studien CA209-205 und CA209-039

Endpunkt weitere Untersuchungen	Nivolumab⁽¹⁾ bzw. Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben (OS) N=152	Nivolumab: 6-Monats-Überlebensrate: 95,3% [90,5; 97,7] 12-Monats-Überlebensrate: 92,1% [86,0; 95,6] Mediane Überlebenszeit (Monate): NA [NA; NA] ⁽²⁾ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar
Gesamtüberleben (OS) N=152	Nivolumab vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes: HR = 0,25 [0,14; 0,46] p < 0,001 Mediane Überlebenszeit (Monate) ⁽²⁾ : NA [NA; NA] vs. 25,2 [14,8; 47,7] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar, mindestens aber beträchtlich
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidity)		
Rückgangsrate der B-Symptomatik⁽³⁾		
Rückgangsrate der B-Symptomatik N=32	Nivolumab: n = 28 (87,5%); [95 %-KI] = [71,0%; 96,5%] Dauer bis zum kompletten Rückgang: Median 1,89 Monate Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30		
EORTC QLQ-C30 N=106	Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)⁽⁴⁾ Nivolumab: Fatigue 30 (28,3%); 70 (66,0%) Übelkeit und Erbrechen 18 (17,0%); 17 (16,0%) Schmerz 28 (26,4%); 53 (50,0%) Dyspnoe 17 (16,0%); 38 (35,8%) Schlaflosigkeit 30 (28,3%); 46 (43,4%) Appetitminderung 15 (14,2%); 42 (39,6%) Obstipation 29 (27,4%); 20 (18,9%) Diarrhoe 27 (25,5%); 15 (14,2%) finanzielle Schwierigkeiten 25 (23,6%); 37 (34,9%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen ⁽⁵⁾

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt weitere Untersuchungen	Nivolumab⁽¹⁾ bzw. Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30		
EORTC QLQ-C30 N=106	Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)⁽⁴⁾ Nivolumab: physikalische Funktion 20 (18,9%); 49 (46,2%) Rollenfunktion 30 (28,3%); 57 (53,8%) emotionale Funktion 26 (24,5%); 37 (34,9%) kognitive Funktion 35 (33,0%); 27 (25,5%) soziale Funktion 35 (33,0%); 55 (51,9%) gesundheitlicher Status insgesamt 22 (20,8%); 59 (55,7%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen ⁽⁵⁾
Verbesserung der generischen Lebensqualität EQ-5D		
EQ-5D-VAS N=106	Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)⁽⁴⁾ Nivolumab: 31 (29,2%) 58 (54,7%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen ⁽⁵⁾
EQ-5D-Indexwert N=106	Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)⁽⁴⁾ Nivolumab: 30 (28,3%) 51 (48,1%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen ⁽⁵⁾
Verbesserung der Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) – Analyse aller erfassten UE</i>		
Jegliches UE N=153	Nivolumab: n (%) 150 (98,0%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE Grad 3-4 ⁽⁶⁾ N=153	Nivolumab: n (%) 69 (45,1%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (SUE) N=153	Nivolumab: n (%) 47 (30,7%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch wegen UE N=153	Nivolumab: n (%) 12 (7,8%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt weitere Untersuchungen	Nivolumab⁽¹⁾ bzw. Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<p>ASCT = Autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HDCT = Hochdosischemotherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala; ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		
<p>(1) Daten nur zu Nivolumab, wenn keine geeigneten Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnten</p> <p>(2) Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis. Zwei-seitige Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(3) Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziiierter B-Symptomatik bei Baseline, welche einen kompletten Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben (nur Studie CA209-205)</p> <p>(4) Als Response-Kriterium wurde für den EORTC QLQ-C30 für alle Einzelskalen 10 verwendet, beim EQ-5D-VAS wurden 7 mm und für den EQ-5D-Indexwert 0,08 Einheiten verwendet.</p> <p>(5) Statistisch und klinisch relevanter Nutzen für Nivolumab. Im Zeitverlauf mit Nivolumab teilweise signifikante Verbesserungen zum Ausgangswert bei Studienbeginn, sowie für die meisten Skalen in der Responderanalyse, wenn bei mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung als eine klinisch relevante Verschlechterung vorliegt. Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT lässt sich insgesamt formal kein Zusatznutzen ableiten.</p> <p>(6) Berücksichtigung des Ereignisses mit dem höchsten Schweregrad; 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>		

Geben Sie in Tabelle 1-9 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
F	Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen	Ja
	Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen	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)

Patienten, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin für eine weitere SZT in Frage kommen

Der G-BA hat eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin für eine weitere SZT in Frage kommen. Für diese kleine Gruppe von Patienten (siehe Modul 3) bestimmte der G-BA als ZVT entweder allogene Stammzelltransplantation oder HDCT gefolgt von ASCT. Eine verlässliche prädiktive Einteilung der Patienten ist auch anhand von Kriterien wie Alter, Stadium oder Prognosescores in der relevanten Therapiesituation nicht möglich. Für Patienten, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin für eine weitere SZT in Frage kommen, konnten in einer systematischen Literatursuche auf allen Evidenzstufen keine geeigneten Vergleichsdaten identifiziert werden (weder für die allogene SZT noch für die HDCT mit anschließender autologer SZT). Deshalb ist kein Vergleich der einarmigen Studiendaten von Nivolumab in dieser Population möglich. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist entsprechend wegen fehlender wissenschaftlicher Datengrundlage zu den Vergleichsdaten formal nicht quantifizierbar.

Zwar sind die Effektivität und Verträglichkeit der SZT bei cHL grundsätzlich gut belegt, für die Ergebnisse der „weiteren Stammzelltransplantation“ in der relevanten mehrfach vortherapierten Therapiesituation nach ASCT und Brentuximab Vedotin konnten jedoch

keine belastbaren Daten identifiziert werden. Es ist jedoch zu erwarten, dass Effektivität und Verträglichkeit nach multiplen Vorbehandlungen ungünstiger als bei Ersttransplantation sind. Deshalb wird, vor allem basierend auf den hohen Überlebensraten unter Nivolumab von 95,3% (6-Monats-Überlebensrate) und 92,1% (12-Monats-Überlebensrate), von einem Zusatznutzen ausgegangen, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifiziert werden kann. Die Daten zur allgemeinen gesundheitsbezogenen und zur krankheitsspezifischen Lebensqualität zeigen, dass es im Therapieverlauf mit Nivolumab bei cHL nicht nur zu statistisch signifikanten, sondern auch klinisch relevanten Verbesserungen für viele Endpunkte kommt (siehe auch folgender Absatz). Dies ist insbesondere im Kontext einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität ein patientenrelevanter Nutzen. Insgesamt unterstützen somit die Lebensqualitätsdaten den Zusatznutzen von Nivolumab bei Hodgkin-Lymphom. **In der Gesamtschau ergibt sich für Nivolumab für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist entsprechend wegen fehlender wissenschaftlicher Datengrundlage zu den Vergleichsdaten nicht formal quantifizierbar. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wegen fehlender Vergleichsdaten wird die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.**

Patienten, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen (Therapie nach Maßgabe des Arztes)

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens aber beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben (Mortalität). Der historische Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes der gepoolten Patienten, die in den Studien CA209-205 und CA209-039 in bzw. wie in Kohorte B behandelt wurden, zeigt einen hochsignifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab ($p < 0,001$): Nivolumab vs. ZVT: HR 0,25 (95%-KI: [0,14; 0,46]). Damit wurde das Sterberisiko durch Nivolumab um 75% gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes gesenkt. Die mediane Überlebenszeit war in der Nivolumab-Gruppe noch nicht erreicht (95%-KI: [NA; NA]) und betrug 25,2 Monate (95%-KI: [14,8; 47,7]) für die Therapie nach Maßgabe des Arztes.
- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Rückgang der B-Symptomatik (Morbidität). Unter Nivolumab kam es bei 87,5% (95%-KI: [71,0%; 96,5%]) der Patienten mit B-Symptomatik zu Studienbeginn zu einem kompletten Rückgang der patientenrelevanten B-Symptomatik. Aufgrund der Größe des Effekts ergibt sich hieraus trotz fehlender Daten für die ZVT insgesamt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.
- Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT ist der Zusatznutzen nicht bestimmbar für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 (Morbidität), aber im Zeitverlauf Trend einer Verbesserung und kein Schaden unter Nivolumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT ist der Zusatznutzen nicht bestimmbar für krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität), aber teilweise im Zeitverlauf Trend einer Verbesserung und kein Schaden unter Nivolumab.
- Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT ist der Zusatznutzen nicht bestimmbar für krankheitsübergreifende Lebensqualität gemäß EQ-5D-VAS und EQ-5D-Indexwert (Lebensqualität), aber teilweise im Zeitverlauf Trend einer Verbesserung und kein Schaden unter Nivolumab.
- Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT ist der Zusatznutzen/-schaden nicht bestimmbar für Verträglichkeit (Vermeidung von unerwünschten Ereignissen (UE), UE Grad 3-4, schwerwiegende UE, Therapieabbruch wegen UE).
- Aus den Sensitivitäts-, Zusatz- und Subgruppenanalysen zeigen sich keine abweichenden Ergebnisse.

In der Gesamtschau für diese Patientenpopulation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens aber beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit cHL nach ASCT und Brentuximab Vedotin. Es handelt sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und im Zeitverlauf deutlich verbesserte B-Symptomatik. Dies wird unterstützt durch die insgesamt stabile bis verbesserte Lebensqualität.

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)

Beim cHL wird mit einer Therapie das Ziel verfolgt, eine komplette Remission zu erreichen. Wird dieses nicht erreicht, so soll eine (erneute) Möglichkeit für eine potentiell kurative Stammzelltransplantation erreicht werden. Nivolumab bei cHL wird bei mehrfach vorbehandelten Patienten eingesetzt, die nach einer (nicht erfolgreichen) primären Therapie mittels autologer Stammzelltransplantation und Brentuximab Vedotin behandelt wurden und dennoch keine Remission erreicht oder ein Rezidiv entwickelt haben. Die Zielpopulation für Nivolumab wird entsprechend der Fachinformation definiert: “OPDIVO ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert”. Das beinhaltet neben der überwiegenden Therapiesequenz ASCT und nachfolgend Brentuximab Vedotin auch mögliche Patienten, die nach einer Therapie mit Brentuximab Vedotin eine ASCT erhalten. Die im Stammzellregister dokumentierte Anzahl von ASCT bei Hodgkin-Lymphom stellt die Obergrenze aller im Anwendungsgebiet möglichen Patienten dar.

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)

In dieser mehrfach vorbehandelten Therapiesituation, in der die Patienten bereits mindestens eine Chemotherapie bzw. Chemotherapiekombinationen sowie eine autologe Stammzelltransplantation und Brentuximab Vedotin erhalten haben, bestehen keine etablierten therapeutischen Alternativen: Nur bei geeigneten Patienten erfolgt eine allogene oder eine erneute autologe Stammzelltransplantation, die prinzipiell einen kurativen Ansatz verfolgt, aber auch große Risiken aufweist, andernfalls eine Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die kumulative Toxizität der insgesamt beim jeweiligen Patienten eingesetzten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Chemotherapien ist in dieser Therapiesituation besonders patientenrelevant, zumal mittels Chemotherapie in dieser späten Therapiesituation kein kurativer Ansatz mehr möglich ist.

Entsprechend besteht bei den überwiegend jungen Patienten mit cHL (Altersgipfel im jungen Erwachsenenalter 15 - 34 Jahre, nur etwa 30% älter als 65 Jahre) ein erheblicher therapeutischer Bedarf nach einer verträglichen und effektiven Therapie in der vorbehandelten Therapiesituation -nach ASCT und Brentuximab Vedotin-, die gerade auch die Lebensqualität nicht beeinträchtigt. Nivolumab kann hier Patienten in einer ungünstigen therapeutischen Situation zu einem verlängerten Überleben bei stabiler oder verbesserter Lebensqualität helfen und deckt entsprechend den therapeutischen Bedarf.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
F	Nivolumab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin	38 – 92 Patienten <u>Für weitere Stammzelltransplantation in Frage kommend: 27-40 Patienten</u> <i>Davon</i> <i>Therapiesituation A) allogene SZT: 19-29 Patienten</i> <i>Therapiesituation B) ASCT: 8-11 Patienten</i> <u>Nicht für weitere Stammzelltransplantation in Frage kommend:</u> <i>Therapiesituation C) 11-52 Patienten</i>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: 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			
F	Zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin gemäß der Fachinformation von Nivolumab	Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen	nicht quantifizierbar	27 – 40 Patienten (allogene SZT: 19-29 Patienten; ASCT: 8-11 Patienten)
		Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen	nicht quantifizierbar, mindestens aber beträchtlich	11 – 52 Patienten
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: 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		
F	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin <i>für weitere SZT geeignete Patienten</i>	87.895,86 € (71.588,40 € + 14.461,46 € + 1.846,00 €) ⁽¹⁾	2.373.188 € bis 3.515.834 €
	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin <i>nicht für weitere SZT geeignete Patienten</i>	87.895,86 € (71.588,40 € + 14.461,46 € + 1.846,00 €) ⁽¹⁾	966.854 € bis 4.570.585 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation (1) Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung; jeweils pro Patient und Jahr			

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
3.340.042 € bis 8.086.419 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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			
F	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	für weitere SZT geeignete Patienten	87.895,86 € (71.588,40 € + 14.461,46 € + 1.846,00 €) ⁽¹⁾	2.373.188 € bis 3.515.834 €
	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	nicht für weitere SZT geeignete Patienten	87.895,86 € (71.588,40 € + 14.461,46 € + 1.846,00 €) ⁽¹⁾	966.854 € bis 4.570.585 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
ASCT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation
(1) Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung; jeweils pro Patient und Jahr

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
3.340.042 € bis 8.086.419 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: 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				
F	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Allogene Stammzelltransplantation	für weitere SZT geeignete Patienten	75.433,04 € bis 142.890,03 €	1.433.228 € bis 2.714.911 € (Population: 19 Patienten) 2.187.558 € bis 4.143.811 € (Population: 29 Patienten)
	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	HDCT gefolgt von ASCT	für weitere SZT geeignete Patienten	43.632,02 € bis 62.788,51 €	349.056 € bis 502.308 € (Population: 8 Patienten) 479.952 € bis 690.674 € (Population: 11 Patienten)
	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Therapie nach Maßgabe des Arztes: Strahlentherapie	nicht für weitere SZT geeignete Patienten	1.088,80 € bis 2.177,60 €	11.977 € bis 23.954 € (Population: 11 Patienten) 56.618 € bis 113.235 € (Population: 52 Patienten)
	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Therapie nach Maßgabe des Arztes: Monotherapie mit parenteral verabreichten Chemotherapeutika	nicht für weitere SZT geeignete Patienten	0,71 € bis 17.408,32 €	8 € bis 191.492 € (Population: 11 Patienten) 37 € bis 905.233 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

					(Population: 52 Patienten)
	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Therapie nach Maßgabe des Arztes: Monotherapie Brentuximab Vedotin	nicht für weitere SZT geeignete Patienten	94.564,24 € (8 Zyklen)	1.040.207 € bis 4.917.340 €
				189.128,48 € (16 Zyklen)	(8 Zyklen, Population: 11 bis 52 Patienten)
					2.080.413 € bis 9.834.681 €
					(16 Zyklen, Population: 11 bis 52 Patienten)
	cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	Therapie nach Maßgabe des Arztes: Best-Supportive-Care	nicht für weitere SZT geeignete Patienten	0 € bis 6.197,49 €	0 € bis 68.172 €
					(Population: 11 Patienten)
					0 € bis 322.269 €
					(Population: 52 Patienten)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
ASCT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erhalten hatten, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät sowie Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen. Bei cHL sind Vorsichtshinweise zu fehlenden Erfahrungen bei aktiven Autoimmunerkrankungen und symptomatischer interstitieller Lungenkrankheit sowie zu möglichen Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach Nivolumab enthalten.

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

- Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.
- Die Patientenkarte: Die Karte informiert den Patienten über 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.