

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 E

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.06.2017

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	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

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).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-067	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B-MS	Bristol-Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
BRAF	v-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B
BRAFwt	BRAF-V600-wildtyp
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
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
irNW	Immunvermittelte Nebenwirkungen
irUE	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
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)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
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 Nivolumab und Ipilimumab die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr 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

Pembrolizumab ist ein weiterer PD-1-inhibierender Antikörper. 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. BRAF- und MEK-Inhibitoren sollen gemäß S3-Leitlinie in Kombination eingesetzt werden. 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
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. 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: Juni 2017) zu entnehmen.			

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.	20. Juli 2015
Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission ^a : OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	28. Oktober 2015
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. ^c	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^d	28. April 2017
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.	02. Juni 2017
<p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt.</p> <p>c: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.</p> <p>d: Der Wortlaut des Abschnitts 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO[®] (Stand: Juni 2017) zu entnehmen.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	Nivolumab oder Pembrolizumab
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B		

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

Im Rahmen der Beschlussfassung zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 15.12.2016 änderte der G-BA die ursprünglich bestimmte ZVT für therapienaive Patienten:

- Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib in **Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib**
- Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Ipilimumab in **Nivolumab oder Pembrolizumab**

Die aufgrund dessen erfolgte Befristung des Beschlusses bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFWt-Teilpopulation).

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifizierer keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar. Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation für den Nutznachweis für die BRAFWt-Teilpopulation herangezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein großer Teil der Patienten erhält im Verlauf der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms eine Sequenztherapie aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab. Ipilimumab als Folgetherapie kommt in der RCT CA209-067 eine besondere Rolle zu, da es Teil der Kombinationstherapie ist und somit hauptsächlich im Nivolumab-Arm als Folgetherapie gewählt wird, was einem Cross-over gleichzusetzen ist.

Gegenüber einer Monotherapie ist bei einer Sequenztherapie eine erhöhte Belastung durch UE vorhanden. Dies ist entsprechend einzuordnen, da in klinischen Studien Folgetherapien bei UE nicht miterfasst und nicht berücksichtigt werden, beim OS hingegen schon. Ohne Berücksichtigung dieses Sachverhaltes könnte bei dem laut G-BA vorzunehmenden Vergleich gegenüber einer Monotherapie eine Imbalance bei der Interpretation der Studienergebnisse zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels entstehen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab wurde anhand der RCT CA209-067 für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen.

In der RCT CA209-067 zeigte sich kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF Status und die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die BRAFwt-Teilpopulation herangezogen werden und aufgrund der größeren Aussagesicherheit durch die größere Anzahl an Patienten erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für die BRAFwt-Teilpopulation anhand ebendieser Ergebnisse. Die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt.

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

In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der noch zu kurzen Beobachtungsdauer für eine valide Aussage zum OS für den Vergleich Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab derzeit ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser basiert auf einer Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für den Endpunkt Mortalität insgesamt, insbesondere durch einen positiven Trend für eine Verlängerung des OS und des Langzeitüberlebens sowie einer Verlängerung des PFS und einem verbesserten Ansprechen. Der Nachteil für die Endpunkte Verträglichkeit wirkt sich nicht in einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Nivolumab aus. Zudem sind die UE i.d.R. behandelbar und ein großer Teil der Patienten profitiert auch nach einem Therapieabbruch wegen UE von einem lang anhaltenden Ansprechen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivo+Ipi vs. Nivo Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Lebensqualität		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)</i>		
Gesamtpopulation	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<i>BRAFwt-Teilpopulation</i>	<i>Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</i>	
<i>Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D (MMRM)</i>		
Gesamtpopulation	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<i>BRAFwt-Teilpopulation</i>	<i>Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</i>	
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Jegliches UE Gesamtpopulation	HR = 1,369 (1,164; 1,611)	Schaden: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>BRAFwt-Teilpopulation</i>	<i>HR = 1,408 (1,157; 1,713)</i>	
UE Grad 3-4 ⁽²⁾ Gesamtpopulation	HR = 2,276 (1,869; 2,772)	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>BRAFwt-Teilpopulation</i>	<i>HR = 2,356 (1,855; 2,992)</i>	
Schwerwiegende UE (SUE) Gesamtpopulation	HR = 2,701 (2,178; 3,350)	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>BRAFwt-Teilpopulation</i>	<i>HR = 2,927 (2,244; 3,817)</i>	
Therapieabbruch wegen UE Gesamtpopulation	HR = 3,895 (2,789; 5,439)	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>BRAFwt-Teilpopulation</i>	<i>HR = 4,206 (2,766; 6,396)</i>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivo+Ipi vs. Nivo Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-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; 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) Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE.</p> <p>(2) 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>		

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	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p> <p>BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B</p>		

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)

▪ Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beim Gesamtüberleben

Die für einen formellen Vergleich des OS benötigte Ereignisanzahl wurde noch nicht erreicht. Der formelle Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab war nicht geplant. Auf Basis der für den geplanten Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse wurden nur ca. 60 % für den Vergleich vs. Nivolumab erreicht. Daher ist es noch zu früh, um die Überlegenheit von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab zeigen zu können.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, aber ein positiver Trend zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab: HR = 0,89 (95 %-KI: 0,70; 1,13). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Für die 24-Monats-Überlebensrate zeigte sich für die Kombinationstherapie mit 64,2 % (95 %-KI: 58,5; 69,2) ein numerischer Vorteil vs. Nivolumab mit 58,7 % (95 %-KI: 53,0; 64,0). Signifikante Vorteile für PFS (HR = 0,77 (95 %-KI: 0,63; 0,95)) sowie für ORR (RR = 1,32 (95 %-KI: 1,13; 1,53)) bestätigen den positiven Trend. Das partielle Ansprechen war mit 41,7 % in der Kombinationstherapie deutlich höher als für Nivolumab mit 29,7 %.

▪ Zusatznutzen für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 sowie Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS nicht nachgewiesen

Für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich mit dem MMRM nur für eine der 9 Symptomskalen (Diarrhoe) ein klinisch relevanter Nachteil für die Kombinationstherapie. Diarrhoe ist unter Nivolumab bzw. Nivolumab+Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE, welches unter Beachtung geeigneter Maßnahmen i.d.R. durchaus behandelt werden kann.

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich mit dem MMRM kein klinisch relevanter Unterschied.

▪ Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 sowie die generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert nicht nachgewiesen

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 sowie für die generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert zeigte sich mit dem MMRM kein klinisch relevanter Unterschied.

▪ Hinweis auf einen geringen Schaden für Jegliches UE sowie Hinweis auf einen erheblichen Schaden für UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE

Für alle 4 UE-Kategorien zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie (Effektschätzer siehe Tabelle 1-A).

Vermehrte UE traten jedoch nur in den ersten 4 Zyklen auf. Bereits im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten ging die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich

zurück, im Zeitraum zwischen 6 und 9 Monaten war die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie verschoben. Insgesamt traten nach 6 Monaten kaum noch neue UE auf.

Unter der Kombinationstherapie brachen viele Patienten die Therapie wegen UE vorzeitig ab, diese hatten aber dennoch die Chance auf ein langes Ansprechen (ORR (Nivo+Ipi vs. Nivo) 63,9 % (95 %-KI: 55,6; 71,7) vs. 59,6 % (95 %-KI: 45,8; 72,4)), das unter der Kombinationstherapie deutlich länger anhielt (Patienten mit anhaltendem Ansprechen (Nivo+Ipi vs. Nivo): 61,7 % vs. 52,9 %).

Dem noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für das Überleben steht der erhebliche Schaden für die UE gegenüber. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens sind folgende Aspekte von Bedeutung:

- Es gibt keinerlei Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität durch vermehrte UE gegenüber Nivolumab.
- UE treten primär in den ersten 3 bis 6 Monaten, danach nur noch sehr wenig auf.
- Unter der Kombinationstherapie brechen viele Patienten die Therapie wegen UE vorzeitig ab, profitieren aber oft von einem lang anhaltenden Ansprechen.
- Ein großer Teil der Patienten erhält nach Progress unter einem PD-1-inhibierenden Antikörper de facto eine Sequenztherapie mit Ipilimumab, die ebenfalls mit erhöhten UE verbunden ist.
- Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab und Ipilimumab ist über viele Jahre gut untersucht. Aus den Erfahrungen konnten wirkungsvolle Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden, die sich in der klinischen Routine bewährt haben.
- Umfangreiche Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE sind in der Fachinformation sowie in den gemäß Risk Management Plan erstellten und vom Paul-Ehrlich-Institut genehmigten Arztbroschüre und Patientenkarte zu finden.
- Ein geeignetes Management im Umgang mit UE kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern. Bei Unterbrechung der Therapie aufgrund von UE besteht nach deren erfolgreicher Behandlung die Option, die Therapie fortzuführen.
- Mit Ausnahme endokriner irUE sind die Ereignisse bei unmittelbarer und konsequenter Anwendung der Behandlungsalgorithmen zumeist reversibel. Irreversible endokrine UE können i.d.R. mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Resultierend aus der noch zu kurzen Beobachtungsdauer ist eine abschließende Beurteilung der positiven und negativen Effekte derzeit nicht möglich. Die Ergebnisse zum OS zeigen einen positiven Trend für die Kombinationstherapie, der durch den numerischen Vorteil bei der 24-Monats-Überlebensrate und die signifikanten Vorteile für PFS und ORR bestätigt wird. Reifere Ergebnisse zum OS werden mit dem im Mai 2017 erfolgten 36-Monats-Datenschnitt bzw. dem voraussichtlich nach 5 Jahren Nachbeobachtung erfolgenden Datenschnitt vorliegen. Die Vorlage dieser Daten wird auch von der EMA gefordert. In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen somit derzeit als „nicht quantifizierbar“ eingestuft.

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 für das vorliegende Dossier umfasst gemäß dem ersten Beschluss sowie den zugehörigen Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 15.12.2016 therapienaive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.

Laut Paul-Ehrlich-Institut 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.

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.

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)

Bis 2011 betrug das 1-Jahres-Überleben für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom etwa 25 %. Mit Einführung von Ipilimumab entstand für diese Patienten erstmalig die Chance auf Langzeitüberleben. Ausschließlich für Patienten mit BRAF-V600-Mutation stehen inzwischen BRAF-Inhibitoren sowie deren Kombination mit MEK-Inhibitoren zur Verfügung. Seit 2015 zugelassen sind die PD-1-inhibierenden Antikörper Nivolumab sowie Pembrolizumab jeweils als Monotherapie unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus.

Für viele Patienten kann dennoch kein lang anhaltendes Therapieansprechen und Langzeitüberleben erreicht werden. Mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab steht seit Mai 2016 eine weitere Therapieoption zur Verfügung. Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor benötigen diese Therapieoption, da für sie die Behandlungsmöglichkeiten begrenzter sind. Aber auch bei einem BRAF-V600-mutierten Tumor stellt die Kombinationstherapie eine sehr wichtige Therapieoption dar, da es unter der Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren häufig zu Resistenzbildung kommt.

Die bereits erfolgte Empfehlung in der aktuellen S3-Leitlinie bestätigt den Stellenwert der Kombinationstherapie.

Die Ergebnisse für die Kombinationstherapie zum OS sind derzeit noch unreif. Es zeigt sich aber bereits ein positiver Trend zu Gunsten der Kombination beim OS, der sich insbesondere im noch nicht erreichten medianen Überleben sowie dem signifikanten Vorteil für PFS und ORR widerspiegelt. Die unter der Kombination vermehrt auftretenden UE sind i.d.R. behandelbar und führen gegenüber Nivolumab nicht zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität. Zusammengenommen bedeutet dies eine deutliche patientenrelevante Verbesserung.

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	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	856 - 1026
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

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	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	Therapienaive Patienten, BRAFwt	Nicht quantifizierbar	856 – 1026

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

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	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp Tumor	139.957,92 (137.969,92 + 1.988,00)	119.803.979,52 bis 143.596.825,92

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

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
119.803.979,52 bis 143.596.825,92

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	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp Tumor	Therapienaive Patienten, BRAFwt	139.957,92 (137.969,92 + 1.988,00)	119.803.979,52 bis 143.596.825,92
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung				

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
119.803.979,52 bis 143.596.825,92

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	Therapie-naive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp Tumor	Nivolumab	Therapie-naive Patienten, BRAFwt	79.767,48 (77.921,48 + 1.846,00)	68.280.962,88 bis 81.841.434,48
E	Therapie-naive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp Tumor	Pembroli-zumab	Therapie-naive Patienten, BRAFwt	133.768,58 (132.561,58 + 1.207,00)	114.505.904,48 bis 137.246.563,08

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

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 auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irNW) beobachtet werden. Unter der Kombinationstherapie wurden höhere Häufigkeiten von irNW beobachtet als unter Nivolumab. Die meisten dieser NW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement. Bei der Kombinationstherapie sollen Patienten fortlaufend auf kardiale und pulmonale NW 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 irNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender irNW 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, einem anfänglichen ECOG Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen, okulärem / uvealem Melanom, Autoimmunerkrankung, kontrollierter Natriumdiät, für Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, die eine NW vom Grad 4 hatten, die in Zusammenhang mit einer Anti-CTLA-4-Therapie stand sowie für Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

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

- Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.
- Die Patientenkarte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Sie bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.