

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.06.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
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).....	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den Studien CA209-067 und CA209-038	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 oncogene 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
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierender Faktor
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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Pembrolizumab ist ein weiterer PD-1-inhibierender Antikörper. Talimogen laherparepvec ist ein gentechnisch verändertes, abgeschwächtes Herpes-simplex-Virus Typ 1, das das Absterben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von infizierten Tumorzellen und dabei auch die Freisetzung von Tumor-Antigenen bewirkt. Es wird angenommen, dass es zusammen mit dem Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierendem Faktor (GM-CSF) zusätzlich eine systemische Antitumor-Immunantwort im Sinne einer Effektor-T-Zell-Antwort fördert. 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.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
OPDIVO ist als Monotherapie 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) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). ^b	11. Mai 2016	E
<p>OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)</p> <p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO® (Stand: Mai 2018) zu entnehmen.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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 metastasierenden) 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 metastasierenden) 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 nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. ^c	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>ASCT = Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)</p> <p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt.</p> <p>c: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.</p> <p>d: Der 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: Mai 2018) 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	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Gesamtpopulation) Darunter: <i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFWt-Teilpopulation)</i>	Nivolumab oder Pembrolizumab oder – nur bei BRAF-V600-mutierten Tumoren – Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib <i>Nivolumab oder Pembrolizumab</i>
BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFWt = BRAF-V600-wildtyp a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen liegen bereits Beschlüsse vor, die die vom G-BA festgelegte ZVT bestimmen. Ein erneutes Beratungsgespräch mit dem G-BA fand aufgrund der Übertragbarkeit der ZVT auf die hier vorliegende Bewertung sowie die Aktualität der Beschlüsse vom 15.12.2016 und 07.12.2017 nicht statt. Die aufgrund weiterer geforderter Subgruppen erfolgte Befristung des letzten Beschlusses bezieht sich ausschließlich auf die Gesamtpopulation und die BRAFWt-Teilpopulation, unter besonderer Berücksichtigung der Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression < bzw. $\geq 1\%$ und 5% . Die in den genannten Beschlüssen definierte ZVT fasst sich wie folgt:

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Nivolumab oder Pembrolizumab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach Ansicht von B-MS ergibt sich bei Anwendung der Kriterien 1 bis 4 gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA Nivolumab oder Pembrolizumab als ZVT, und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus, oder – nur bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor – alternativ zu den genannten Checkpoint-Inhibitoren Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib.

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifizierer keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar. So zeigte sich in der RCT CA209-067 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. Es liegt somit kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor und es gibt keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Status einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis mit Nivolumab, Ipilimumab und deren Kombination darstellt. Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation nach Ansicht von B-MS für den Nutznachweis herangezogen werden.

Die Festlegung der ZVT durch die Geschäftsstelle des G-BA wird dahingehend berücksichtigt, dass die Ergebnisse der BRAFwt-Teilpopulation ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt werden.

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 der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab wurde anhand der RCTs CA209-067 und CA209-038 bzw. aus der Meta-Analyse dieser beiden Studien mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) nachgewiesen. Die Prüfarzt-gesponserte Studie CA209-170, in der therapienaive und systemisch vorbehandelte Patienten mit Hirnmetastasen untersucht werden, wird ergänzend dargestellt.

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifizierer keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar. So zeigte sich in der RCT CA209-067 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. Es liegt somit kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor und es gibt keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Status einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt. Eine Aufteilung der Gesamtpopulation anhand des BRAF-Status ist somit nicht sinnvoll.

Die Eignung von PD-L1 als prädiktiver Marker wird kontrovers diskutiert. Obwohl ein standardisierter immunhistologischer Assay zur Bestimmung der Tumor-PD-L1-Expression zur Verfügung steht, gibt es bislang keinen validierten und anerkannten Cut-off-Wert, anhand dessen eine Einteilung in PD-L1-positive oder -negative Tumore stattfinden kann. Auch die European Medicines Agency (EMA) verweist auf das Fehlen eines geeigneten Cut-offs, anhand dessen eine Unterteilung der Gesamtpopulation hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Bilanz gerechtfertigt wäre. Auf patientenindividueller Ebene ist somit keine prädiktive Aussage möglich, die vor Behandlungsbeginn anhand des PD-L1-Status den Therapieerfolg oder -misserfolg einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab gegenüber einer Therapie mit Nivolumab voraussagt. Für die Subgruppen nach PD-L1-Expression mit einem Cut-off von 1 % bzw. 5 % liegen in der RCT CA209-067 insbesondere für das Gesamtüberleben keine Effektmodifikationen vor. Ein unterschiedlicher Effekt der Behandlungen zwischen den Subgruppen ist nicht belegt und folglich stellt der PD-L1-Status keinen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daher ist eine Unterteilung der Gesamtpopulation weder nach Subgruppen über den BRAF-V600-Mutationsstatus noch über den PD-L1-Status sinnvoll. Aufgrund der höheren Aussage-sicherheit durch eine größere Anzahl an Patienten erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens sowohl unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus als auch vom PD-L1-Expressionsstatus und wird durch die Gesamtpopulation abgeleitet.

Die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sowie die geforderten Subgruppenanalysen für die Tumor-PD-L1-Expression mit einem Cut-off von 1 % und 5 % sind ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt.

In Tabelle 1-8 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombi-nationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der ZVT Nivolumab für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

Bei der Interpretation der Studienergebnisse sind zwei Punkte zu berücksichtigen:

- Ein Großteil der Patienten aus dem Nivolumab-Arm erhielt in Studie CA209-067 nach Progress der Erkrankung als Folgetherapie den CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab. Ipilimumab als Folgetherapie kommt insofern eine besondere Rolle zu, als dass es Teil der Kombinationstherapie ist, und daher hauptsächlich im Nivolumab-Mono-therapie-Arm als subsequente Therapie gewählt wird. Alle anderen subsequenten Therapien sind zwischen den beiden Behandlungsarmen balanciert, sodass sich deren Effekte auf die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgleichen. Für Ipilimumab ist dies nicht der Fall. Dies führt zu einer deutlichen Verzerrung der Ergebnisse, da in klinischen Studien bei Folgetherapien die Unerwünschten Ereignisse (UE) nicht miterfasst werden können und somit nicht in der Gesamtauswertung berücksichtigt werden, während bei der Auswertung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) die Behandlung mit Folgetherapien durchaus eingeschlossen wird. Eine erhöhte Belastung durch UE tritt jedoch sowohl unter der Kombi-nationstherapie als auch unter der Sequenztherapie mit Nivolumab gefolgt von Ipilimumab häufig auf. Ohne Berücksichtigung dieses Sachverhaltes ist bei dem laut G-BA vorzu-nehmenden Vergleich gegenüber einer Monotherapie eine Imbalance bei der Interpretation der Studienergebnisse zu Ungunsten der zu bewertenden Arzneimittelkombination Nivolu-mab+Ipilimumab zu vermuten.
- Die herangezogene Studie CA209-067 war für den vom G-BA geforderten Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit Nivolumab nicht geplant. Die Fallzahl-planung und die Zeitpunkte der geplanten Datenschnitte in CA209-067 waren explizit für den Vergleich mit Ipilimumab ausgelegt. Dementsprechend ist der Vergleich gegenüber Nivolumab nicht ausreichend gepowert, und es gibt auch keinen präspezifizierten Daten-schnitt für diesen Vergleich. Die Studie CA209-038 hat aufgrund ihrer geringen Patienten-zahlen ebenfalls eine geringe Power, um Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab aufzudecken. Da Nivolumab als Monotherapie bereits eine sehr effektive Therapieoption beim fortgeschrittenen Melanom darstellt und die Immun-Checkpoint-Inhibitoren sich durch eine besonders lang andauernde Wirkung auszeichnen, ist außerdem für den hier geforderten Vergleich eine deutlich längere Beobachtungszeit als zum Beispiel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für den Vergleich gegenüber Ipilimumab nötig. Um den Powerverlust der Analyse, der sich auch durch den 48-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-067 und die meta-analytische Zusammenfassung der Studien CA209-067 und CA209-038 nicht auflösen lässt, auszugleichen, werden zur Ableitung des Zusatznutzens zusätzlich zu den üblichen 95 %-Konfidenzintervallen auch die 85 %-Konfidenzintervalle betrachtet.

In der Gesamtschau ergibt sich 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 Gesamtüberlebens, bei Betrachtung der 85 %-Konfidenzintervalle sogar durch einen statistisch signifikanten Vorteil, sowie einer Verlängerung des PFS und einem in dieser Population bislang kaum erreichten Ansprechen. Der Nachteil für die Endpunkte Verträglichkeit wirkt sich nicht in einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Nivolumab aus. Die Unerwünschten Ereignisse sind i.d.R. mit den etablierten Therapiealgorithmen wirksam behandelbar. Ein großer Teil der Patienten profitiert auch nach einem Therapieabbruch wegen UE von einem lang anhaltenden Ansprechen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den Studien CA209-067 und CA209-038

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	Nivo+Ipi vs. Nivo Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Mortalität		
<p><u>Gesamtpopulation:</u> Gesamtüberleben</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Objektive Ansprechrate</p>	<p>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038: HR = 0,848 (0,684; 1,052) 85 %-KI: (0,724; 0,993)</p> <p><u>Mediane Überlebenszeiten (Monate):</u></p> <p>CA209-067: 48-Monats-Datenschnitt: N.A. vs. 36,93</p> <p>CA209-038⁽¹⁾: N.A. vs. N.A.</p> <p><u>Überlebensraten:</u></p> <p>CA209-067: 48-Monats-Überlebensrate: 53,1 % (47,3; 58,5) vs. 46,5 % (40,8; 51,9)</p> <p>CA209-038⁽¹⁾: 12-Monats-Überlebensrate: 88,6 % (72,4; 95,5) vs. 74,6 % (49,2; 88,6)</p> <p>CA209-067: 36-Monats-Datenschnitt: HR = 0,788 (0,643; 0,965)</p> <p>CA209-067: 36-Monats-Datenschnitt: 58,3 % (52,6; 63,8) vs. 44,3 % (38,7; 50,0) RR = 1,31 (1,13; 1,53)</p>	<p>Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	Nivo+Ipi vs. Nivo Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MMRM)		
<u>Gesamtpopulation:</u> <u>BRAFwt-Teilpopulation:</u>	<p>CA209-067: Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</p> <p>CA209-067: Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</p>	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)		
<u>Gesamtpopulation:</u> <u>BRAFwt-Teilpopulation:</u>	<p>CA209-067: Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</p> <p>CA209-067: Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</p>	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D (MMRM)		
<u>Gesamtpopulation:</u> <u>BRAFwt-Teilpopulation:</u>	<p>CA209-067: Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</p> <p>CA209-067: Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</p>	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
<u>Gesamtpopulation:</u> Jegliches UE ⁽³⁾ <u>BRAFwt-Teilpopulation:</u> Jegliches UE ⁽³⁾	<p>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038: HR = 1,37 (1,17; 1,60)</p> <p>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038: HR = 1,39 (1,15; 1,68)</p>	Schaden: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	Nivo+Ipi vs. Nivo Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<u>Gesamtpopulation:</u> UE Grad 3-4 ^(3,4) <u>BRAFwt-Teilpopulation:</u> UE Grad 3-4 ^(3,4)	Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038: HR = 2,72 (1,53; 4,83) Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038: HR = 2,37 (1,88; 2,99)	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<u>Gesamtpopulation:</u> Schwerwiegende UE (SUE) ⁽³⁾ <u>BRAFwt-Teilpopulation:</u> Schwerwiegende UE (SUE) ⁽³⁾	Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038: HR = 2,71 (2,20; 3,34) Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038: HR = 2,95 (2,28; 3,81)	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<u>Gesamtpopulation:</u> Therapieabbruch wegen UE ⁽³⁾ <u>BRAFwt-Teilpopulation:</u> Therapieabbruch wegen UE ⁽³⁾	Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038: HR = 3,84 (2,79; 5,27) Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038: HR = 4,12 (2,78; 6,10)	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; BRAF-V600 = BRAF-V600-mutiert; 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; NW = Arzneimittelnebenwirkung(en); RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SNW = schwerwiegende NW; SUE = schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala

- (1) Dargestellt sind die gepoolten Daten der Studienteile 3 und 4.
- (2) Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE.
- (3) Ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.
- (4) 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom Darunter: <i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor</i>	ja ja
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B 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)

▪ Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beim Gesamtüberleben

Die herangezogene Studie CA209-067 war für den geforderten Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab nicht geplant. Wenn man die Fallzahlplanung in Studie CA209-067 für den Vergleich gegenüber Ipilimumab auch für diesen Vergleich zugrunde legt, so sind auf Basis der für den finalen Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse nur 73 % (48-Monats-Datenschnitt) der Ereignisse für den Vergleich vs. Nivolumab erreicht.

Die geplante Analyse der CA209-067 zum Gesamtüberleben war mit einer Power von 99 % geplant, und die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab zeigte deutliche Überlegenheit gegenüber Ipilimumab. Die jetzige Analyse gegenüber Nivolumab hat in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie CA209-067 eine Power von ca. 30 %. Es ist ein positiver Trend zugunsten der Kombinationstherapie zu erkennen, HR = 0,848 (95 %-KI: 0,679; 1,059). Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich deutlich nach 12 Monaten, die Anzahl Todesfälle nimmt pro Datenschnitt im Nivolumab-Arm stärker zu als im Kombinationsarm, die HR über die Zeit waren ab Monat drei dauerhaft kleiner als eins.

Auch die Studie CA209-038 hat aufgrund der geringen Patientenzahlen nur eine geringe Power, um Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab statistisch signifikant aufdecken zu können. Die Ergebnisse dieser Studie sind konsistent zu den Ergebnissen der RCT CA209-067 und lassen sich mit diesen in Meta-Analysen zusammenfassen.

Daher ist davon auszugehen, dass sich das nicht signifikante Ergebnis ausschließlich mit der fehlenden Power begründen lässt (siehe Modul 4E vom 14.06.2018, Abschnitt 4.2.5.2). Um den Powerverlust der Analyse, der sich auch durch die meta-analytische Zusammenfassung der Studien CA209-067 und CA209-038 nicht auflösen lässt, auszugleichen, werden zur Ableitung des Zusatznutzens zusätzlich zu den üblichen 95 %-Konfidenzintervallen auch die 85 %-Konfidenzintervalle betrachtet.

Das HR liegt in der Meta-Analyse bei 0,848 (95 %-KI: 0,684; 1,052; 85 %-KI: 0,724; 0,993) und zeigte somit einen deutlichen Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Bei ergänzender Betrachtung des 85 %-KIs, um die fehlende Power auszugleichen, zeigt sich sogar ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie im Gesamtüberleben.

Auch die weiteren Ergebnisse der Einzelstudien bestätigen die Überlegenheit. In der Studie CA209-067 zeigte sich ein positiver Trend beim OS, der sich pro Datenschnitt stetig verstärkte: HR (36-Monats-Datenschnitt) = 0,858 (95 %-KI: 0,683; 1,079); HR (48-Monats-Datenschnitt) = 0,848 (95 %-KI: 0,679; 1,059; 85 %-KI: 0,721; 0,998). Die mediane Überlebenszeit wurde auch nach 48 Monaten in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe noch nicht erreicht und war in der Nivolumab-Gruppe 36,93 Monate, die obere KI-Grenze ist aber noch nicht sicher schätzbar.

Für die 12-Monats- (CA209-038) bzw. 48-Monats- (CA209-067) Überlebensraten zeigten sich für den Nivolumab+Ipilimumab-Arm numerische Vorteile gegenüber dem Nivolumab-Arm:

- CA209-038 (Studienteil 3 und 4 gepoolt):
12-Monats-Überlebensrate: 88,6 % (95 %-KI: 72,4; 95,5) unter Nivolumab+Ipilimumab vs. 74,6 % (95 %-KI: 49,2; 88,6) unter Nivolumab
- CA209-067:
48-Monats-Überlebensrate: 53,1 % (95 %-KI: 47,3; 58,5) unter Nivolumab+Ipilimumab vs. 46,5 % (95 %-KI: 40,8; 51,9) unter Nivolumab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Analyse der HR über die Zeit bis Monat 42 zeigte sich in CA209-067 bereits ab Monat drei ein HR kleiner als eins und damit zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Bei Betrachtung der ergänzend dargestellten Analyse der HR über die Zeit mit 85 %-Konfidenzintervallen lag nach 18 Monaten die obere Grenze des 85 %-KI erstmalig unter eins, überschreitet aber im späteren Zeitverlauf diese Grenze wieder aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen pro Zeitpunkt.

Signifikante Vorteile für PFS (CA209-067: HR = 0,79 (95 %-KI: 0,64; 0,97); medianer progressionsfreier Überlebensvorteil: 4,57 Monate) sowie für ORR (CA209-067: RR = 1,31 (95 %-KI: 1,13; 1,53)) bestätigen den Vorteil im Gesamtüberleben und zeigen eine deutliche Verbesserung unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab. Hervorzuheben ist, dass das partielle Ansprechen mit 38,9 % in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe deutlich höher war als in der Nivolumab-Gruppe mit 27,8 %.

- 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 neun Symptomskalen (Diarrhoe) ein klinisch relevanter Nachteil für die Kombinationstherapie. Diarrhoe ist unter Nivolumab bzw. Nivolumab+Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE (irUE), welches unter Beachtung geeigneter Maßnahmen in der Regel durchaus wirksam behandelt werden kann. Darüber hinaus wurde dieses Ergebnis weder in der Analyse der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung noch der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference, MID) bestätigt.

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

Für alle UE-Kategorien zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie (Effektschätzer siehe Tabelle 1-8).

Vermehrte UE traten in CA209-067 jedoch nur in den ersten vier Zyklen auf. Bereits im Zeitraum zwischen drei und sechs Monaten ging die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück, im Zeitraum zwischen sechs und neun Monaten war

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie verschoben. Insgesamt traten nach sechs Monaten kaum noch neue UE auf.

Patienten, welche die Kombinationstherapie wegen UE vorzeitig abbrechen mussten, hatten dennoch die erhöhte Chance auf ein Ansprechen (CA209-067: ORR (Nivo+Ipi vs. Nivo) 65,3 % (95 %-KI: 57,1; 72,9) vs. 61,0 % (95 %-KI: 47,4; 73,5)), das unter der Kombinationstherapie deutlich länger anhielt (CA209-067: Patienten mit anhaltendem Ansprechen (Nivo+Ipi vs. Nivo): 61,2 % vs. 52,8 %).

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 drei bis sechs 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 eine Folgetherapie mit Ipilimumab. Diese Therapiesequenz die ebenfalls mit erhöhten UE verbunden.
- Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab und Ipilimumab ist über viele Jahre hinweg gut untersucht. Aus den daraus gewonnenen Erfahrungen konnten bereits 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 der 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 meist die Option, die Therapie fortzuführen.
- Mit Ausnahme endokriner UE sind die Ereignisse bei unmittelbarer und konsequenter Anwendung der Behandlungsalgorithmen zumeist reversibel. Irreversible endokrine UE können in der Regel mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab-Monotherapie ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens derzeit noch nicht möglich.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zum OS zeigen aber einen deutlich positiven Trend für die Kombinationstherapie, bei Betrachtung der 85 %-Konfidenzintervalle sogar einen signifikanten Vorteil, der durch den numerischen Vorteil bei den Überlebensraten und die signifikanten Vorteile für PFS und ORR bestätigt wird. Eine längere Beobachtungszeit ist für die abschließende Quantifizierung notwendig. Auch die EMA fordert die Einreichung der Daten aus dem Datenschnitt nach 5 Jahren Nachbeobachtung, sobald diese vorliegen. Der bedeutsame medizinische Nutzen der Kombinationstherapie gegenüber anderen zur Verfügung stehenden Therapien, darunter auch Nivolumab, wird sowohl durch die Anwendung als Therapiestandard in vielen medizinischen Zentren als auch durch die Wirksamkeit bei Patienten mit besonders schlechten Prognosen, wie bei Patienten mit erhöhten LDH-Serumspiegeln, Hirnmetastasen oder Schleimhautmelanomen, unterstrichen. Die Überlebensrate in den genannten Patientengruppen liegt deutlich unter der von Patienten mit kutanen Melanomen. Verschiedene Studien konnten jedoch bereits zeigen, dass die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gerade bei diesen Patienten gegenüber Nivolumab oder Ipilimumab überlegen ist und als Therapiestandard von Experten bereits empfohlen wird. In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen von Nivolumab+Ipilimumab 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 letzten Beschluss sowie den zugehörigen Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 07.12.2017 sowohl die Gesamtpopulation als auch nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFWt-Teilpopulation).

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.

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihrer Wirkmechanismen als Checkpoint-Modifizierer keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar. Ferner zeigte sich in Studie CA209-067 keine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Status und die Ergebnisse der BRAFWt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Es liegt somit kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor und es gibt keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Status einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 und unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus.

Für viele Patienten kann dennoch kein lang anhaltendes Therapieansprechen und Langzeitüberleben erreicht werden. Mit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab steht seit Mai 2016 eine weitere Therapieoption zur Verfügung. Für die Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor ist diese weitere Therapieoption wichtig, da bei diesen Patienten der Einsatz der BRAF/MEK-Inhibitoren nicht infrage kommt und folglich die Therapieoptionen zusätzlich begrenzt 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. Darüber hinaus bietet die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab eine in der klinischen Praxis unentbehrliche Therapieoption auch für Patienten mit besonders ungünstigen Prognosen, wie Patienten mit erhöhten LDH-Serumspiegeln, Schleimhautmelanomen und Melanomen mit Hirnmetastasen. Die Überlebensrate dieser Patientenpopulationen liegt deutlich unter dem Durchschnitt für Patienten mit kutanen Melanomen und wirksame systemische Therapien sind sehr begrenzt.

Die bereits erfolgte Empfehlung in der aktuellen S3-Leitlinie bestätigt den Stellenwert der Kombinationstherapie. Der durch die DGHO in ihrer Stellungnahme bestätigte Einsatz als Standardtherapie in vielen medizinischen Zentren untermauert die Bedeutung dieser Therapieoption umso mehr.

Die Ergebnisse für die Kombinationstherapie zum OS sind derzeit noch unreif. Es zeigt sich aber bereits ein deutlich 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. Bei Betrachtung der 85 %-Konfidenzintervalle ergibt sich sogar ein signifikanter Vorteil beim OS. Die unter der Kombination vermehrt auftretenden UE bilden sich i.d.R. unter den etablierten Behandlungsalgorithmen zurück und führen gegenüber Nivolumab nicht zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität. Zusammengefasst bedeutet dies eine deutliche patientenrelevante Verbesserung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom Darunter: <i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor</i>	2.668 – 3.546 908 – 1.075
BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom Darunter: <i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp Tumor</i>	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom <i>Therapienaive Patienten, BRAFwt</i>	Nicht quantifizierbar <i>s. Gesamtpopulation</i>	2.668 – 3.546 <i>908 – 1.075</i>
BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 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		
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	133.182,96 - 139.957,92	355.332.137 - 496.290.784
	Darunter: Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp Tumor	s. Gesamtpopulation	120.930.128 -150.454.764
BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

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.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<i>BRAFwt-Population:</i> 120.930.128 -150.454.764 bis <i>Gesamtpopulation:</i> 355.332.137 - 496.290.784

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	133.182,96 - 139.957,92	355.332.137 - 496.290.784
	Darunter: Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp Tumor	Therapienaive Patienten, BRAFwt	s. Gesamtpopulation	120.930.128 - 150.454.764
BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<i>BRAFwt-Population:</i> 120.930.128 -150.454.764 bis
<i>Gesamtpopulation:</i> 355.332.137 -496.290.784

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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				
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom Darunter: <i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp Tumor</i>	Nivolumab <i>s. Gesamt-population</i>	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ⁽¹⁾ <i>Therapienaive Patienten, BRAFwt</i>	78.844,48 - 79.767,48 <i>s. Gesamt-population</i>	210.357.073 - 282.855.484 <i>71.590.788 - 85.750.041</i>
E	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom Darunter: <i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp Tumor</i>	Pembrolizumab <i>s. Gesamt-population</i>	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ⁽¹⁾ <i>Therapienaive Patienten, BRAFwt</i>	106.175,20 <i>s. Gesamt-population</i>	283.275.434 - 376.497.259 <i>96.407.082 - 114.138.340</i>
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
<p>(1) Für die Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Melanom kommen nach Ansicht von B-MS nur für solche mit BRAF-V600-mutierten Tumoren neben Nivolumab oder Pembrolizumab auch Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib als gleichwertige, alternative Therapieoptionen in Frage. Da lediglich Nivolumab oder Pembrolizumab für die gesamte Population die ZVT darstellen und der G-BA auf eine separate Nutzenbewertung der BRAF-V600-mutierten Teilpopulation in den letzten Beschlüssen verzichtet, werden nur die beiden PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab als ZVT dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass für Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren dennoch Kosten in Höhe der BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationstherapien anfallen könnten.</p>					

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.

Vor einer Behandlung mit der Kombination sollten Ärzte die individuellen Patienten- und Tumorcharakteristika sorgfältig unter Berücksichtigung des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Kombination relativ zur Nivolumab-Monotherapie bewerten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.