

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 I

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.08.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Verzeichnis eigener Tabellen	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Verzeichnis eigener Tabellen

Tabelle 1 A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“.....18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
Bzgl.	Bezüglich
DMFS	Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastasis-Free Survival)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30
gem.	gemäß
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggü.	gegenüber
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG4	Immunglobulin G4
ITC	Indirekter Vergleich (Indirect treatment comparison)
MID	Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
RFS	Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival)
SmPC	Summary of Product Characteristics
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
vs.	versus
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)

Nivolumab wirkt über eine Aktivierung des Immunsystems. Eine Aufgabe des Immunsystems ist die Erkennung und Eliminierung von Krebszellen. Bei der zellulären Immunantwort spielen T-Zellen eine Hauptrolle. Sie erkennen Tumorzellen anhand atypischer Oberflächenmoleküle, den Tumorantigenen. Eine Tumorantigenerkennung führt zur Aktivierung und Vermehrung einer auf dieses Antigen spezialisierten Population von T-Zellen, die Tumorzellen erkennen und zerstören können.

Tumorzellen können über sogenannte Escape-Mechanismen dem beschriebenen Verteidigungssystem entgehen: Sie reduzieren die Antigenpräsentation oder hemmen die Antwort der T-Zellen über inhibitorische Zytokine und verschiedene Checkpoint-Moleküle wie Programmed Death-1 (PD-1) an den T-Zellen. In der Folge erhalten die T-Zellen vom Tumor das Signal zur eigenen Inaktivierung statt zur Zerstörung der Krebszellen.

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden Programmed Death-Ligand 1 und 2 (PD-L1 bzw. PD-L2) blockiert. Der PD-1-Rezeptor reguliert die T-Zellaktivität negativ und ist erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt.

Der Wirkmechanismus von Nivolumab unterscheidet sich grundlegend von dem des einzigen bisher im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffes Interferon alfa-2b. Der genaue antitumorale Effekt von Interferon ist nicht bekannt. Interferon führt nach Bindung an seine Zielzel-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

len zu zahlreichen Veränderungen innerhalb der Zelle, nicht zuletzt zu einer Änderung der Synthese bestimmter Proteine. Es wird angenommen, dass verschiedene Einzelwirkungen zum Gesamteffekt von Interferon beitragen.

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 zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^b	30.07.2018	I
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO® mit Stand Juli 2018 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 metastasierenden) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)	20. Juli 2015

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p> <p>Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission^a:</p> <p>OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p>	28. Oktober 2015
<p>OPDIVO ist als Monotherapie^b zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.^c</p>	04. April 2016
<p>OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.</p>	04. April 2016
<p>OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>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)^e gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).^d</p>	11. Mai 2016
<p>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.</p>	21. November 2016
<p>OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) ,^f</p>	28. April 2017
<p>OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.</p>	02. Juni 2017

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<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 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 von OPDIVO® mit Stand Juli 2018 zu entnehmen.</p> <p>e: durch Beurteilung des finalen Studienreports mit Entscheidung vom 19.10.2017 ‚Gesamtüberleben‘ hinzugefügt.</p> <p>f: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO® mit Stand Juli 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	
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten
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)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fand im März 2017 statt für den Wirkstoff Ipilimumab im damals geplanten Anwendungsgebiet (AWG) der adjuvanten Therapie bei Erwachsenen mit Melanom im Stadium III oder IV, die nach einer Operation tumorfrei, aber stark rezidivgefährdet sind. Der G-BA bestimmte als zVT „beobachtendes Abwarten“.

Nivolumab erhielt eine Zulassung zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. Dieses AWG entspricht exakt dem für Ipilimumab geplanten AWG, da Lymphknotenbeteiligung durch Stadium III, Metastasierung durch Stadium IV beschrieben wird.

Aus der Argumentation des G-BA ergibt sich, dass auch für das zugelassene AWG von Nivolumab nur „beobachtendes Abwarten“ als zVT in Frage kommt:

- Bislang ist nur Interferon alfa-2b für die adjuvante Therapie bei Melanom zugelassen für Patienten, die nach einer Operation tumorfrei, aber stark rezidivgefährdet sind. Für Patienten im Stadium III zeigten Studien keinen Vorteil für das Gesamtüberleben und es besteht ein Toxizitätsproblem. Aufgrund der schwachen Datenlage gibt es keine klare

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieempfehlung. Gleiches gilt für das Stadium IV mit R0-Resektion, da hier keine Daten vorliegen.

- Prinzipiell ist im geplanten AWG auch eine Radiotherapie möglich, doch ist ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben nicht belegt.
- Es lässt sich für Patienten im geplanten AWG keine Standardtherapie ableiten. Die möglichen Therapieoptionen verlängern das Gesamtüberleben nicht und sind schlecht verträglich.

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)

Durch die systematische Suche konnte keine direkt vergleichende Studie für Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ im AWG identifiziert werden. Entsprechend wurde ein indirekter Vergleich (ITC) über den Brückenkompator Ipilimumab durchgeführt.

Die mittels systematischer Suche identifizierten randomisierten kontrollierten Studien **CA209-238** (Nivolumab vs. Ipilimumab) und **CA184-029** (Ipilimumab vs. beobachtendes Abwarten) zeigten sich bzgl. struktureller und demographischer Merkmale sowie bzgl. der Behandlung mit Ipilimumab hinreichend vergleichbar. Unterschieden, die aus den Ein- und Ausschlusskriterien sowie aus einzelnen Patientencharakteristika hervorgingen, sowie potentiellen Effektmodifikatoren der Einzelstudien wurden bei der Durchführung des ITC durch Sensitivitätsanalysen Rechnung getragen.

Angesichts dieser Vergleichbarkeit und der Verfügbarkeit individueller Patientendaten für den ITC sind die Voraussetzungen für robuste, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Ergebnisse gegeben. Das Verzerrungspotential für beide Studien sowie für alle Endpunkte (Ausnahme: krankheitsbedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität) wird als niedrig eingestuft.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Primäranalyse für die Endpunkte dargestellt, welche in die Beanspruchung eines Zusatznutzens einfließen:

Für das **RFS** zeigte sich unter Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ ein statistisch signifikanter Vorteil (HR: 0,526 95 %-KI (0,406; 0,681)).

Auch für das **DMFS** ergab der ITC einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab gegenüber dem beobachtenden Abwarten (HR: 0,573 95 %-KI (0,425; 0,772)).

Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der **krankheitsbedingten Symptome** gemäß E-ORTC QLQ-C30 (≥ 10 Punkte) zeigt der ITC bei Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation und Diarrhoe keine statistisch signifikanten Unterschiede. Nur die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe war statistisch signifikant unterschiedlich zuungunsten von Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ (HR: 1,366 95 %-KI (1,012; 1,844)).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch für die Zeit bis zur Verschlechterung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** (≥ 10 Punkte) für den gesundheitlichen Status Insgesamt, die Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und beobachtendem Abwarten.

Bei der Bewertung der Verträglichkeit zeigt sich weder für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines **UE Grad 3-4**, noch für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines **SUE** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und beobachtendem Abwarten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab zeigte sich bei der Zeit bis zu einem **Therapieabbruch aufgrund UE** (HR: 2,028 95 %-KI (1,235; 3,332)).

Die Ergebnisse des ITC wurden in den Sensitivitätsanalysen bestätigt. Die untersuchten potenziellen Effektmodifikatoren haben somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs.

Die Interaktionstests für die Studien **CA209-238** und **CA184-029** zeigten nur für vereinzelte Merkmale einen Beleg für eine Effektmodifikation. Es zeigte sich kein konsistentes Muster für Belege über beide Studien hinweg, so dass Subgruppenanalysen nur innerhalb der Einzelstudien durchgeführt wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung bei Erwachsenen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der durch den G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ wurden auf Basis eines ITC bewertet.

Die Wahrscheinlichkeit eines **Rezidivs** konnte durch Nivolumab gegenüber dem beobachtenden Abwarten statistisch signifikant um 47 % reduziert werden. Damit ergibt sich für das **RFS** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab** gegenüber der zVT.

Das Risiko des Auftretens eines **Fernrezidivs** wurde unter Nivolumab statistisch signifikant um 43 % reduziert. Aus diesem Ergebnis resultiert für das **DMFS** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab** im Vergleich zur zVT.

Bei Betrachtung der **Symptomatik** zeigte sich bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab, bei allen anderen Symptomskalen zeigte sich kein Unterschied. Aufgrund der niedrigen Ausgangswerte des Symptoms Dyspnoe wird diese der Kategorie „nicht schwerwiegende Symptome“ zugeordnet und kein Nachteil für Nivolumab abgeleitet. Insgesamt ergibt sich damit **kein Zusatznutzen** für Nivolumab **bei der krankheitsbedingten Symptomatik**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weder für die Skala zum Gesundheitsstatus insgesamt noch für die einzelnen Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Nivolumab und der zVT. Damit ergeben sich für die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** keine Verschlechterung und damit **kein Zusatznutzen** für Nivolumab gegenüber der zVT.

Der ITC zeigt einen statistisch signifikanten Nachteil für Nivolumab bei der Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE: Es brachen 10,8 % der Patienten die Therapie wegen UE ab gegenüber 6,1 % unter der zVT. Hauptsächliche Gründe waren Diarrhoe und Colitis unter Nivolumab. Hingegen bestehen weder für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 noch für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE zwischen Nivolumab und der zVT statistisch signifikante Unterschiede. **Formal** bedeutet dies einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden** für Nivolumab bei der **Verträglichkeit**.

Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“

Endpunkt ITC	Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer (95 %-KI), p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
Morbidität		
Rezidivfreies Überleben (RFS)	<i>Primäre Analysen mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes</i> <i>Nach Bucher et al.</i> HR = 0,526 (0,406; 0,681), p < 0,001 <i>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</i> HR = 0,526 (0,406; 0,681), p < 0,001	erheblich
Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)	<i>Primäre Analysen mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes</i> <i>Nach Bucher et al.</i> HR = 0,573 (0,425; 0,772), p < 0,001 <i>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</i> HR = 0,573 (0,425; 0,772), p < 0,001	erheblich
Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe <i>Primäre Analysen</i> <i>Nach Bucher et al.</i> HR = 1,366 (1,012; 1,844), p = 0,041 <i>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</i> HR = 1,385 (1,027; 1,867), p = 0,033 Bei allen weiteren Symptomen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ITC	Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachten-des Abwarten) Effektschätzer (95 %-KI), p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab und beobachtendem Abwarten bei keiner der 5 Funktionsskalen und Gesundheitsstatus insgesamt.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Verträglichkeit		
Allgemeine Verträglichkeit	Zeit bis zum ersten Auftreten von: <i>Primäre Analysen (Safety-Population)</i> UE Grad 3-4 <i>Nach Bucher et al.</i> HR = 0,976 (0,723; 1,318), p = 0,874. <i>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</i> HR = 1,012 (0,751; 1,363), p = 0,938. Schwerwiegende UE <i>Nach Bucher et al.</i> HR = 1,183 (0,846; 1,656), p = 0,326 <i>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</i> HR = 1,213 (0,869; 1,695), p = 0,257. Therapieabbruch wegen UE <i>Nach Bucher et al.</i> HR = 2,028 (1,235; 3,332), p = 0,005 <i>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</i> HR = 2,048 (1,248; 3,359), p = 0,005	Basierend auf Therapieabbruch wegen UE: Schaden: Ausmaß beträchtlich
Angepasst: Zensierungsregeln von RFS und DMFS - die Zensierungsregeln bei Folgetherapie der Studie CA209-238 wurde für beide Studien verwendet. * Dyspnoe wird in Analogie zum G-BA Beschluss zu Afatinib der Kategorie „nicht schwerwiegende Symptome“ zugeordnet und kein Nachteil unter Nivolumab abgeleitet.		

In der Gesamtschau für den Vergleich von Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ zeigen sich somit

- statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab bzgl. RFS und DMFS,
- eine gleichbleibende Symptomatik (außer Dyspnoe) und Lebensqualität sowie kein Unterschied bei UE Grad 3-4 und SUE
- geringe Nachteile bei Symptomatik (Dyspnoe) und Verträglichkeit (Therapieabbruch aufgrund UE).

In der Gesamtabwägung ist zu berücksichtigen, dass das metastasierte Melanom noch immer eine klinische Herausforderung mit ernster Prognose darstellt. Die geringen Nachteile bei Symptomatik und Verträglichkeit rechtfertigen aus Sicht von B-MS angesichts der Vorteile bei RFS und DMFS keine weitere Herabstufung des Zusatznutzens. Zudem zeigt sich ein Nachteil von Nivolumab ausschließlich bei zum Therapieabbruch führenden UE. Da die zVT jedoch keine aktive Therapie, sondern beobachtendes Abwarten ist, stellt dies für die Patienten gegenüber der zVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abbrechen müssen.

Aus Sicht von B-MS entspricht das Gesamtbild einem nicht-quantifizierbaren, mind. beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“.

Es liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich vor, ergänzt und in seinen Ergebnissen bestätigt durch mehrere Sensitivitätsanalysen. Dies entspricht dem vorgeschlagenen Vorgehen bei Fehlen direkt vergleichender Studien. Auch die Vorrangigkeit randomisierter, verblindeter und kontrollierter Studien für diesen Fall wurde berücksichtigt.

Die beiden zugrundeliegenden RCTs sind in ihren wesentlichen strukturellen Merkmalen inklusive der Behandlung mit Ipilimumab (Brückenkompator) hinreichend vergleichbar. Der Einfluss potentieller Effektmodifikatoren, die aufgrund kleiner Unterschiede in den Patientencharakteristika, der Ein- / Ausschlusskriterien und aus den Belegen auf Interaktion aus den Subgruppenanalysen selektiert wurden, wurde systematisch untersucht. Dabei wurde immer eine Methodik gewählt, die die Randomisierung der Einzelstudien erhält, um weitere Verzerrungen zu vermeiden. Zudem konnten bestehende Diskrepanzen, z. B. bei der Operationalisierung von Endpunkten, aufgrund des Vorliegens der patientenindividuellen Daten – B-MS war Sponsor beider Studien – ausgeglichen und in Sensitivitätsanalysen hinsichtlich ihrer Bedeutung geprüft werden.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien – und damit auch der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – auf den deutschen Versorgungskontext gilt, dass in der **CA184-029** 10 Zentren spezifisch aus Deutschland beteiligt waren. Auch die Studie **CA209-238** war aufgrund der Beteiligung von Zentren in Frankreich, den Niederlanden, Österreich oder der Schweiz hinreichend für eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland konzipiert. Bei Betrachtung der Studien- bzw. Patientencharakteristika zeigt sich zudem, dass über 50 % (CA209-238) bzw. über 60 % der Studienteilnehmer (CA184-029) dem Raum Westeuropa zuzuordnen waren.

Aus Sicht von B-MS besteht für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet somit ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

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 die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

Das Anwendungsgebiet lässt sich in Bezug auf das Erkrankungsstadium des Melanoms durch die AJCC-Stadieneinteilung teilweise beschreiben. Dabei entspricht eine Lymphknotenbeteiligung dem Stadium III und eine Metastasierung dem Stadium IV.

Die weitere Definition des Anwendungsgebietes bezieht klinisch-therapeutische Aspekte ein: Für Patienten mit malignem Melanom ist im Sinne eines kurativen Ansatzes in allen Stadien das primäre therapeutische Ziel eine R0-Resektion, d.h. eine Entfernung des Tumors im Gesunden. Ob dies prinzipiell möglich ist, wird im Vorfeld des operativen Eingriffs durch eine adäquate Ausbreitungsdiagnostik geklärt. Im Stadium III besteht in jedem Fall eine kurative Therapieintention, d.h., es wird immer eine Komplettresektion angestrebt. Im Stadium IV wird ebenfalls geprüft, ob prinzipiell eine Komplettresektion durchgeführt werden kann. Es wird für jeden Patienten individuell entschieden, ob die Resektion von Fernmetastasen in Betracht zu ziehen ist.

Für die Beurteilung der Indikation zur adjuvanten Therapie muss neben den o.g. Kriterien zu Stadium der Erkrankung, klinischen Befunden und therapeutischen Entscheidungen auch für jeden Patienten die Rezidivgefährdung berücksichtigt werden: Je höher diese ist, umso dringlicher wird im individuellen Fall eine adjuvante Therapie zu empfehlen sein.

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)

Die Prognose für Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung ist sehr variabel. Die Angaben zu 5-Jahresüberlebensraten bei Lymphknotenbeteiligung (Stadium

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

III) variieren zwischen 23 % und 93 %. Wenn bereits Fernmetastasen aufgetreten sind (Stadium IV), liegen die 1-Jahresüberlebensraten abhängig von der Lokalisation der Metastasen zwischen 33 % und 62 %.

Die aktuelle deutsche S3-Melanomleitlinie empfiehlt, dass Patienten mit lokoregionären Metastasen eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden sollte, die aber wegen des hohen Toxizitätspotenzials abzuwägen sei. Für Patienten mit Fernmetastasen wird wegen der fehlenden Datenlage gar keine Empfehlung gegeben.

Die hohe bis sehr hohe Rezidivgefahr bei Patienten nach Komplettresektion, die wegen eines Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Fernmetastasen durchgeführt wurde, konnte bisher mit den verfügbaren Möglichkeiten für eine adjuvante Therapie kaum vermindert werden. Demzufolge besteht praktisch für alle Patienten mit Indikation für eine adjuvante Therapie der Bedarf für verbesserte Behandlungsmöglichkeiten. Nivolumab ist seit mehreren Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms und weiterer Tumorentitäten zugelassen. Aufgrund dieser umfangreichen Erfahrungen sowie der erteilten Zulassung für die adjuvante Therapie des Melanoms könnte Nivolumab diesen Bedarf decken. Dabei ist hervorzuheben, dass die Anwendung von Nivolumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus ist.

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	
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung bei Erwachsenen	2984 bis 3780
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung bei Erwachsenen	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	2984 bis 3780
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung bei Erwachsenen	78.460,46 (76.179,48+ 1.846,00+434,98)	234.126.012,64 bis 296.580.538,80

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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
234.126.012,64 bis 296.580.538,80

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung bei Erwachsenen	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	78.460,46 (76.179,48+ 1.846,00+434,98)	234.126.012,64 bis 296.580.538,80
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
234.126.012,64 bis 296.580.538,80

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät sowie Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Spezifisch für Patienten mit adjuvanter Behandlung des Melanoms sind in der Fachinformation Vorsichtshinweise zu fehlenden Erfahrungen bei Patienten mit vorheriger Autoimmunerkrankung und jeder Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Cortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten erfordert, mit vorheriger Melanomtherapie (außer Patienten mit Operation, adjuvanter Strahlentherapie nach neurochirurgischer Resektion wegen Läsionen des Zentralnervensystems und zuvor adjuvanter Behandlung mit Interferon, welche ≥ 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde), mit vorheriger Behandlung mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper sowie Patienten unter 18 Jahren enthalten.

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 informiert den Patienten über wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Die Karte bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen, und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.