

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 K

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 02.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis eigener Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Tabellenverzeichnis eigener Tabellen

Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf
Endpunktebene für die Patientengruppe PD-L1 < 50 % aus Studie CA209-9LA 16

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
imNW	Immunvermittelte Nebenwirkung
KI	Konfidenzintervall
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
N+I+pCT	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
pCT	platinbasierte Chemotherapie
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ROS1	c-Ros Onkogen 1 (c-Ros Oncogene 1)
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TPS	Tumor Proportion Score
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visuelle Analogskala
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 1-2) 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: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nivolumab
Handelsname:	OPDIVO®
ATC-Code:	L01XC17
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42048
Pharmazentralnummer (PZN)	11024601 (40 mg), 11024618 (100 mg)
ICD-10-GM-Code	C33 Bösartige Neubildung der Trachea; C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9)
Alpha-ID	I107749; I24593, I30011, I30013, I30019, I30022, I105747

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 1-4 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 1-4: 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 in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.	05.11.2020	K
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015
Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission ^a : OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	28. Oktober 2015
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. ^c	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016
OPDIVO ist in Kombination ^d 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) ^e gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). ^f	11. Mai 2016
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	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
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	30. Juli 2018
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	11. Januar 2019
<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 Text zur Kombination mit Ipilimumab wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur Monotherapie beim Melanom eingefügt.</p> <p>e: Der Abschnitt „und des Gesamtüberlebens (OS)“ wurde erst mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 19.10.2017 eingefügt.</p> <p>f: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 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[®] 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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
K	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in Erstlinientherapie <i>Patientengruppe PD-L1 < 50 %⁽¹⁾</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)⁽²⁾</u> oder ▪ <u>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie⁽²⁾</u> oder ▪ <u>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel⁽²⁾</u> oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)⁽³⁾ oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)⁽³⁾

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
K	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in Erstlinientherapie <i>Patientengruppe PD-L1 $\geq 50\%$⁽¹⁾</i>	Pembrolizumab als Monotherapie
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>(1) Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %) bzw. Patienten mit hoher PD-L1-Tumorexpression (TPS $\geq 50\%$)</p> <p>(2) Cis- bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (inkl. nab-Paclitaxel bei Carboplatin) werden nachfolgend platinbasierte Chemotherapie genannt. BMS wählt platinbasierte Chemotherapie als ZVT (Erläuterung: s. Text)</p> <p>(3) Nachfolgend als Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie bezeichnet. Die Histologie bezieht sich auf NSCLC.</p> <p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; BMS = Bristol-Myers Squibb; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; TPS = Tumor Proportion Score; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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

Auf Grundlage des Beratungsantrags 2020-B-134 fand am 29.07.2020 das Beratungsgespräch mit dem G-BA statt. Der G-BA setzte die in Tabelle 1-6 aufgeführte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest.

Bristol-Myers Squibb (BMS) folgt der Festsetzung des G-BA bezüglich der ZVT und der Aufteilung der Patienten anhand der Programmed Death Ligand-1-(PD-L1-)Tumorexpression in Patienten mit hoher Expression (Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 50\%$) (nachfolgend Patientengruppe PD-L1 $\geq 50\%$) und Patienten ohne sowie mit niedriger Expression (TPS < 50 %) (nachfolgend Patientengruppe PD-L1 < 50 %).

Cis- bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (inkl. nab-Paclitaxel bei Carboplatin) werden nachfolgend platinbasierte Chemotherapie genannt. Für die Patientengruppe PD-L1 < 50 % wählt BMS aus der ZVT-Auswahl platinbasierte Chemotherapie als ZVT, da in der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie CA209-9LA Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie direkt mit platinbasierter Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed sowie Carboplatin in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination mit Paclitaxel) verglichen wurde. Laut G-BA-Beratungsgespräch handelt es sich bei den Therapieoptionen der ZVT um „oder“-Verknüpfungen, wodurch die Gleichwertigkeit der beiden Platinkomponenten Cis- und Carboplatin im Rahmen eines platinbasierten Chemotherapieregimes bestätigt wird. Zudem sind gemäß G-BA-Beratungsgespräch neben einem einzelnen platinbasierten Chemotherapieregime auch mehrere platinbasierte Chemotherapieregime gemeinsam, die übergeordnet zusammengefasst als platinbasierte Chemotherapie bezeichnet werden, als Vergleichstherapie möglich.

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)

Patientengruppe PD-L1 < 50 %

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur ZVT-Alternative platinbasierte Chemotherapie wurde in der direkt vergleichenden RCT CA209-9LA nachgewiesen.

In Tabelle 1-A werden Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der ZVT platinbasierte Chemotherapie für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie basierend auf erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, bei der Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)), bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemäß LCSS) sowie auf dem Vorteil beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (Morbidität).

Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Patientengruppe PD-L1 < 50 % aus Studie CA209-9LA

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 16,16 vs. 10,25 1-Jahres-Überlebensraten: 63,0 % vs. 44,2 %	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS		
<p>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei 4 Skalen⁽¹⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue: 0,69 (0,49; 0,98), p = 0,0380 • Husten: 0,45 (0,29; 0,70), p = 0,0005 • blutiger Auswurf: 0,26 (0,11; 0,63), p = 0,0028 • Schmerz: 0,57 (0,38; 0,85), p = 0,0053 	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
<p>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-VAS: 0,68 (0,51; 0,91), p = 0,0102 	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Verbesserung der Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS		
<p>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei 3 Skalen⁽¹⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptombelastung: 0,47 (0,32; 0,70), p = 0,0002 • Aktivitätsbeeinträchtigung: 0,70 (0,49; 0,99), p = 0,0453 • allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: 0,58 (0,40; 0,85), p = 0,0054 	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Jegliches UE	HR = 1,19 (0,99; 1,42) p = 0,0606	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE Grad ≥ 3	HR = 1,27 (1,02; 1,58) p = 0,0314	Schaden: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 1,52 (1,18; 1,95) p = 0,0010	Schaden: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Therapieabbruch wegen UE	HR = 1,528 (0,998; 2,337) p = 0,0491	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>(1) Für die anderen Skalen zeigte sich in dieser Analyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.</p>		

Patientengruppe PD-L1 \geq 50 %

Für die Patientengruppe PD-L1 \geq 50 % lagen für den Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Pembrolizumab als Monotherapie keine direkt vergleichenden Studien vor. Daher kann auf der vorliegenden Datenlage kein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab für diese Patientengruppe abgeleitet werden.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
K	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in Erstlinientherapie <i>Patientengruppe PD-L1 < 50 %</i>	Ja
K	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in Erstlinientherapie <i>Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 %</i>	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

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)

Patientengruppe PD-L1 < 50 %

In der RCT CA209-9LA wurde Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (N+I+pCT) direkt mit platinbasierter Chemotherapie (pCT; Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) verglichen. Dabei war die Auswahl der Platinkomponente im Einklang mit den Vorgaben zum Off-Label-Use von Carboplatin bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC). Die Vergleichstherapie der RCT CA209-9LA entspricht somit einer der vom G-BA festgelegten ZVT-Alternativen. Die in der Studie CA209-9LA betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant, die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von N+I+pCT gegenüber pCT sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von N+I+pCT beim Gesamtüberleben

N+I+pCT reduzierte das Sterberisiko statistisch signifikant um 39 % gegenüber pCT (HR für das Gesamtüberleben: 0,61 (95 %-KI: 0,49; 0,77)). Die mediane Überlebenszeit war unter N+I+pCT mit 16,16 Monaten (95 %-KI: 13,77; 20,53) um 5,91 Monate länger als unter pCT (10,25 Monate (95 %-KI: 8,67; 12,22)). Auch bei der 1-Jahres-Überlebensrate zeigte sich ein statistisch signifikanter erheblicher Vorteil. Diese war unter N+I+pCT (63,0 % (95 %-KI: 56,8 %; 68,5 %)) um rund 43 % höher als unter pCT (44,2 % (95 %-KI: 37,8 %; 50,5 %)).

Zudem war das Ansprechen auf die Therapie unter N+I+pCT stärker (objektive Ansprechrate (ORR) 35,1 % vs. 22,1 %) und hielt erheblich länger an als unter pCT (mediane Dauer des Ansprechens (DOR): 10,8 Monate vs. 4,4 Monate; Anteil der Ansprecher, bei denen das Ansprechen nach 1 Jahr noch andauerte: 46 % vs. 20 %).

Ausgehend von diesen Vorteilen sowie den Ergebnissen der ähnlichen RCT CA209-227 mit vergleichsweise längerer Nachbeobachtung eröffnet N+I+pCT die Chance auf Langzeitüberleben.

- Anhaltspunkte für einen erheblichen bzw. geringen Zusatznutzen von N+I+pCT bei der Morbidität

N+I+pCT reduzierte das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome für vier der sieben Skalen des LCSS statistisch signifikant um 31 % bis 74 % gegenüber pCT (HR und p-Werte der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ZdV): siehe Tabelle 1-A). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Gruppe N+I+pCT um 1,81 bis 5,84 Monate länger als in der pCT-Gruppe. Für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome und die beiden anderen Skalen zeigte sich konsistent hierzu ein Trend zu Gunsten von N+I+pCT.

Ebenso reduzierte N+I+pCT das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS statistisch signifikant um 32 % gegenüber pCT (HR und p-Werte der Hauptanalyse der ZdV: siehe Tabelle 1-A). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands war in der Gruppe N+I+pCT um 5,42 Monate länger als in der pCT-Gruppe.

Die krankheitsbedingten Symptome Husten, Schmerzen und blutiger Auswurf werden als schwerwiegend eingestuft, weil sie für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristische und für die Patienten bedeutsame Symptome sind. Da die Ausgangssituation der Patienten durch diese Symptome geprägt ist, wird auch der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS als schwerwiegend eingestuft.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von N+I+pCT bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS

N+I+pCT reduzierte das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für alle drei einzelnen Skalen des LCSS statistisch signifikant um 30 % bis 53 % gegenüber pCT (HR und p-Werte der Hauptanalyse der ZdV: siehe Tabelle 1-A). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe N+I+pCT für die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität um 5,45 Monate länger als in der pCT-Gruppe sowie für die beiden anderen Skalen noch nicht erreicht.

- Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch N+I+pCT mit Ausmaß gering bei UE Grad ≥ 3 und mit Ausmaß beträchtlich bei SUE

In der Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich für jegliche UE und Therapieabbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen N+I+pCT und pCT. Für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von N+I+pCT; diese spiegelten sich nicht in der Lebensqualität wider (HR und p-Werte: siehe Tabelle 1-A).

Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich der Einordnung des Schadens bei zwei der vier Endpunkte in der Kategorie Verträglichkeit neben der Schwere der Grunderkrankung folgende Aspekte von Bedeutung: Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE zeigte sich in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % der Studie CA209-9LA für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die UE beeinträchtigen die Lebensqualität nicht. Vielmehr zeigte sich bei der Lebensqualität in der Studie CA209-9LA ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von N+I+pCT gegenüber pCT. Auch bei Therapieabbruch wegen UE profitieren die meisten Patienten von einem lang anhaltenden Ansprechen. Die beobachteten UE sind mit den bewährten Behandlungsalgorithmen zum Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut behandelbar. Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

N+I+pCT ist in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität pCT nachhaltig überlegen. Dies bedeutet einen erheblichen klinisch relevanten Nutzen, da es sich um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

In der Gesamtschau wird der Nachteil bei der Verträglichkeit zwar als relevant für die Patienten betrachtet, rechtfertigt jedoch im Vergleich zu den erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, bei schwerwiegenden Symptomen und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Somit wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung der Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (N+I+pCT) insgesamt als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erheblich eingestuft. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt ist Hinweis aufgrund der hohen Aussagekraft der RCT CA209-9LA mit dem direkten Vergleich vs. eine vom G-BA festgelegte ZVT-Alternative.

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 Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende Epidermal Growth Factor Receptor-(EGFR-)Mutation oder Anaplastic Lymphoma Kinase-(ALK-)Translokation in Erstlinientherapie.

Somit sind Patienten ausgeschlossen, deren Tumoren eine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen. Patienten mit BRAF-V600- oder ROS1-Tumormutation stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine relativ sehr kleine Teilpopulation dar und werden daher entsprechend der Vorgehensweise des G-BA bei der Bestimmung der ZVT nicht weiter berücksichtigt. Zielgerichtete Therapieoptionen für diese Treibermutationen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie folglich nicht in Frage.

Die Patienten befinden sich im Krankheitsstadium IV (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC) und haben lt. G-BA-Beratungsgespräch keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von patientenindividuellen Faktoren (Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, ggf. Erfolg und Verträglichkeit der vorangegangenen Therapie(n), Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, genetischen Veränderungen und Therapiewunsch des Patienten).

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)

Das Lungenkarzinom gehört zu den Krebserkrankungen mit sehr ungünstiger Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen erreicht nur 20 % und ist bei Männern mit 15 %

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

noch geringer. Die schlechte Prognose des Lungenkarzinoms resultiert auch daraus, dass die Diagnose oft erst bei Erreichen eines fortgeschrittenen oder metastasierten Stadiums gestellt wird. So wurden rund 75 % aller nichtkleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC), die 80 % der Lungenkarzinome ausmachen, erst in den Stadien III oder IV diagnostiziert. Patienten, die in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des NSCLC diagnostiziert werden, haben eine deutlich schlechtere Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag im Zeitraum 1998-2017 im Stadium IV nur bei 5,1 %, im Stadium I dagegen bei 73,0 %.

Für Patienten mit NSCLC im Stadium IV sind die Prognose sehr ungünstig, die Langzeitüberlebensraten trotz neuerer Therapieoptionen noch immer niedrig und die Therapieoptionen limitiert. Daher und zur adäquaten Berücksichtigung der patientenindividuellen Faktoren besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln, die zu einer anhaltenden Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und bei Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität und/oder Symptomlast führen, verstärkt bei Plattenepithelkarzinom sowie bei Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression. Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie kann diesen Bedarf unabhängig von der Tumorphistologie und der PD-L1-Tumorexpression erfüllen, da diese Kombination nachweislich zu einer erheblichen Verbesserung in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei einem gut charakterisierten und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil führt. Ausgehend von den Vorteilen beim Gesamtüberleben, dem starken und dauerhaften Ansprechen sowie den Ergebnissen der ähnlichen RCT CA209-227 mit vergleichsweise längerer Nachbeobachtung eröffnet Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie die Chance auf Langzeitüberleben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 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 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
K	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in Erstlinientherapie	14.343 – 16.183
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: 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			
K	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in Erstlinientherapie	Patientengruppe PD-L1 < 50 %	Erheblich	10.630 – 11.503
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
K	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in Erstlinientherapie	142.511,22 € – 150.660,39 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
K	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in Erstlinientherapie	Platinbasierte Chemotherapie ⁽¹⁾	Patientengruppe PD-L1 < 50 % ⁽²⁾	12.402,75 € – 83.511,45 €
		Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie	Patientengruppe PD-L1 < 50 % ⁽²⁾ : Patienten mit nicht-platteneithelialer Histologie ⁽³⁾	177.478,71 € – 181.788,39 €
		Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Patientengruppe PD-L1 < 50 % ⁽²⁾ : Patienten mit platteneithelialer Histologie ⁽³⁾	126.152,37 € – 149.719,87 €
		Pembrolizumab als Monotherapie	Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 % ⁽²⁾	98.276,94 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

- (1) Cis- bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur bei Carboplatin) oder Pemetrexed)
- (2) Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %) bzw. Patienten mit hoher PD-L1-Tumorexpression (TPS ≥ 50%)
- (3) Die Histologie bezieht sich auf NSCLC.

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; TPS = Tumor Proportion Score

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 für OPDIVO® sind folgende Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder in Kombination mit Ipilimumab und Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von Ipilimumab, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag.

Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit aktiven (unbehandelten) Hirnmetastasen, Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, Patienten mit einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung, Patienten mit systemischer Immunsuppression, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wird.