

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1L

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie für die Gesamtpopulation der Studie ATTRACTION-3	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 pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>)
ASK	Arzneistoffkatalog
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BSC	<i>Best-Supportive Care</i>
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (<i>classical Hodgkin Lymphoma</i>)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions</i> - Visuelle Analogskala
ESCC	Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie (<i>Esophageal Squamous Cell Carcinoma</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
imNW	Immunvermittelten Nebenwirkungen
KI	Konfidenzintervall
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)
PPK	Populations-Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SCC	Plattenepithelkarzinom (<i>Squamous Cell Carcinoma</i>)
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (<i>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</i>)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
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 11024618
ICD-10-GM-Code	C15
Alpha-ID	I113992

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 als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.	20. November 2020	L
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) 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>	<p>20. Juli 2015</p> <p>28. Oktober 2015</p>
<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>	<p>04. April 2016</p>
<p>OPDIVO[®] ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.</p>	<p>04. April 2016</p>
<p>OPDIVO[®] ist in Kombination^d 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).^f</p>	<p>11. Mai 2016</p>
<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>	<p>21. November 2016</p>
<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 platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1).^f</p>	<p>28. April 2017</p>
<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>	<p>02. Juni 2017</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
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. November 2020
<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> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ASCT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: Progressionsfreies Überleben; SCCHN: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs; OS: Gesamtüberleben</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	
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie aus BMS-Sicht</i>		
L	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, <ul style="list-style-type: none"> • für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist. • für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist. 	Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes Best-Supportive Care
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA</i>		
L	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.	Best-Supportive Care Als Best-Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 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.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Aus den Empfehlungen in Behandlungsleitlinien und der sehr begrenzten Studienlage ließ sich bis zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung und vor der Zulassung von Nivolumab kein etablierter Therapiestandard für das angestrebte Anwendungsgebiet ableiten. Die einzige zugelassene Substanz Mitomycin spielt weder in den Therapieleitlinien noch in der Versorgungsrealität eine maßgebliche Rolle.

Die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie erfolgte nicht gemäß einer regelhaft zu präferierenden Standardtherapie, sondern patientenindividuell. Aus Sicht von BMS ist die Eignung der Patienten für eine weitere antineoplastische Therapie zu berücksichtigen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation resultiert für das Anwendungsgebiet nach Ansicht von BMS folgende zVT für Nivolumab:

a) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist:

- Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes

b) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive Care (BSC)

In der deutschen Versorgungspraxis erhält die Mehrheit der Patienten in dieser Therapielinie Paclitaxel oder Docetaxel. In der Zulassungsstudie ATTRACTION-3 hatten die Prüfarzte vor Randomisierung folgerichtig die Auswahlmöglichkeit zwischen diesen beiden Taxanen. Die Komparatoren der Zulassungsstudie, Docetaxel und Paclitaxel, decken somit die deutsche Versorgungspraxis hinreichend ab und stellen die antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist adäquat dar.

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)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, basiert auf der Zulassungsstudie ATTRACTION-3, einer randomisierten, offenen, kontrollierten klinischen Studie der Phase III, in welcher Nivolumab mit einer Chemotherapie (Paclitaxel oder Docetaxel) verglichen wird. Für die Bewertung von Nivolumab gegenüber BSC bei Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene der ATTRACTION-3 wird als „niedrig“ eingestuft, der fehlenden Verblindung wird bei der endpunktspezifischen Einschätzung des Verzerrungspotentials Rechnung getragen.

Mit einem Anteil von 95,7 % wurden hauptsächlich asiatische Patienten eingeschlossen. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist aus folgenden Gründen gewährleistet.

Dosierung und Behandlungsdauer von Nivolumab entsprechen der Dosierung in Nivolumab-Studien bei anderen Indikationen und der derzeit zugelassenen Dosierung in der Monotherapie. Eine Analyse zur Populations-Pharmakokinetik (PPK), die im Rahmen des Zulassungsverfahrens mit Patienten aus der Studie ATTRACTION-3 und nicht-asiatischen Patienten aus anderen Nivolumab-Studien (N = 801) durchgeführt wurde, bestätigt die Resultate früherer PPK-Analysen, nach denen die ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Nivolumab-Clearance hat. Weiter zeigte sich bei Patienten verschiedener Ethnien (japanisch, asiatisch (nicht-japanisch) und nicht-asiatisch) in der Studie ATTRACTION-3, dass nach Gabe von Nivolumab 240 mg alle 2 Wochen eine vergleichbare Exposition erreicht wird, und somit keine Dosisanpassung notwendig ist. Zudem wird aufgrund der biologischen Eigenschaften des Tumors ein vergleichbares Ansprechen zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten erwartet. Damit besteht eine adäquate Vergleichbarkeit als Voraussetzung für einen Evidenztransfer gemäß des im "Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development" der europäischen Arznei-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mittelagentur (EMA) dargestellten Vorgehen. Aus Sicht des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) ist die Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik von Nivolumab sowie der Behandlungsmuster des Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithelhistologie (ESCC) zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Patienten gegeben. Basierend auf der Stellungnahme der Scientific Advisory Group Oncology und allen eingereichten Daten und Analysen von BMS, einschließlich der vorläufigen Ergebnisse einer Studie zur adjuvanten Behandlung mit Nivolumab bei ESCC, die eine vergleichbare Wirksamkeit bei asiatischen und westlichen Patienten zeigten, kommt das CHMP zum Schluss, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der asiatischen Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus auf europäische Patienten gegeben ist.

Mit der zulassungsbegründenden Einschätzung des CHMP zur Übertragbarkeit der Daten der asiatischen Population auf die europäische Population ist aus Sicht von BMS die ITT-Population der Studie ATTRACTION-3 in Bezug auf diesen Aspekt für die Nutzenbewertung geeignet.

Die externe Validität der Studienergebnisse für den deutschen Versorgungskontext wird dadurch erhöht, dass in der Studienpopulation der Anteil von Patienten ohne Befall der Lymphknoten (22,4 % im Nivolumab- und 16,7 % im Kontrollarm) sowie der Anteil von Patienten mit fluoropyrimidin und platinbasierter-Vorbehandlung (100 %) mit den entsprechenden für Deutschland berichteten Häufigkeiten (11,5 % bzw. 72,1 %) vergleichbar ist.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit aus der Studie ATTRACTION-3 dargestellt.

Für das **OS** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber der zVT mit Docetaxel oder Paclitaxel (HR = 0,77 [95 %-KI: 0,62; 0,96], $p = 0,0189$).

Bei der **Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes** gemäß EQ-5D-VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber der zVT bei einer MID von 7 Punkten (HR = 0,70 [95 %-KI: 0,52; 0,93], $p = 0,0127$). Die Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 10 Punkten bestätigt diesen Vorteil.

Hinsichtlich der **Verträglichkeit** ist das Risiko für schwere UE unter Nivolumab gegenüber der zVT um nahezu zwei Drittel (64 %) reduziert: **UE \geq Grad 3**: HR = 0,36 [95 %-KI: 0,28; 0,47], $p < 0,0001$. Am häufigsten ist eine signifikante Vermeidung von schweren febrilen Neutropenien, Leukopenien und Neutropenien unter Nivolumab zu beobachten.

Vereinzelt zeigen die Subgruppenanalysen in der Studie ATTRACTION-3 Belege für eine Effektmodifikation. Insgesamt lässt sich jedoch kein Hinweis ableiten, ob bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur zVT profitieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
L	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, <ul style="list-style-type: none"> • für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist. • für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist. 	Ja Nein
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 eines Zusatznutzens von Nivolumab werden auf Basis der Phase-III-Zulassungsstudie ATTRACTION-3 bewertet. Dabei folgt BMS dem G-BA im Hinblick auf die zVT partiell. Abweichend von der Auffassung des G-BA sollte nach Ansicht von BMS eine Aufteilung von Population und zVT hinsichtlich der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie erfolgen:

- a) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist:
 - Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes
- b) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist:
 - Best-Supportive Care (BSC)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Infolgedessen leitet BMS den Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie ATTRACTION-3 ab, d. h. für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, im Vergleich zur zVT „Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes“ (in der Zulassungsstudie operationalisiert als Docetaxel oder Paclitaxel).

Das **Sterberisiko** wird durch Nivolumab statistisch signifikant um 23 % gegenüber der Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel gesenkt. Bei einer **hohen qualitativen Ergebnis-sicherheit** besteht für das **OS** ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Bei Betrachtung der **Morbidität** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS. Dieser Endpunkt wird als schwerwiegend eingestuft, weil die Situation der Patienten durch schwere und für die Patienten bedeutsame Symptome wie Dysphagie, Übelkeit, Dyspnoe und/oder Schmerzen geprägt ist. Dies steht in Einklang mit der S3-Leitlinie, in welcher Empfehlungen zu einzelnen symptombezogenen Maßnahmen hervorgehoben werden. Bei **mäßiger Ergebnissicherheit** resultiert hieraus ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Nivolumab.

Die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab im Vergleich zur Chemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel hinsichtlich des Auftretens **schwerer UE (UE ≥ Grad 3)**. Numerische Vorteile für Nivolumab zeigen sich auch hinsichtlich der Risiken für das Auftreten eines **SUE** sowie eines **Therapieabbruchs wegen UE**. Es besteht für Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel. Dieser Vorteil wird nicht durch signifikante Nachteile bei weiteren Verträglichkeitsendpunkten beeinträchtigt.

Nachfolgende Tabelle 1-8 fasst die Studienergebnisse sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Gesamtpopulation der Studie ATTRACTION-3 zusammen.

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie für die Gesamtpopulation der Studie ATTRACTION-3

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,77 [95 %-KI: 0,62; 0,96], p = 0,0189 mediane Überlebenszeit (Monate): 10,91 [95 %-KI: 9,23; 13,34] vs. 8,38 [7,20; 9,86] 18-Monats-Überlebensrate: 30,5 [95 %-KI: 24,4; 36,9] vs. 20,7 [15,4; 26,6]	Zusatznutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Morbidität		
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</i>		
EQ-5D-VAS	Zeit bis zur ersten Verschlechterung (MID = 7) HR = 0,70 [95 %-KI: 0,52; 0,93], p = 0,0127 mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): 4,34 [95 %-KI: 2,83; 8,21] vs. 2,73 [95 %-KI: 1,68; 2,92] Die Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 10 bestätigt den signifikanten Vorteil von Nivolumab	Zusatznutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
UE ≥ Grad 3	HR = 0,36 [95 %-KI: 0,28; 0,47], p < 0,0001 mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): 7,62 [95 %-KI: 5,39; N.A] vs. 0,71 [95 %-KI: 0,49; 0,99]	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SUE	HR = 0,79 [95 %-KI: 0,58; 1,07], p = 0,1225	Zusatznutzen: nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,84 [95 %-KI: 0,51; 1,38], p = 0,4848	Zusatznutzen: nicht belegt
EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions</i> - Visuelle Analogskala; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis		

In den einzelnen Nutzendimensionen kann aus den Ergebnissen der Zulassungsstudie ATTRACTION-3 jeweils folgender Zusatznutzen für Nivolumab im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel abgeleitet werden:

- **Mortalität:** Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.
- **Morbidität:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS.
- **Verträglichkeit:** Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab hinsichtlich Patienten mit UE ≥ Grad 3.

Die randomisierte kontrollierte Studie ATTRACTION-3 ist die erste Phase-III Studie mit belastbaren Daten in einer sonst deutlich limitierten Therapiesituation. Sowohl die allgemeinen Patienten- als auch die spezifischen Krankheitscharakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten sichern die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die positive Zulassungsentscheidung der EMA erkennt diese Extrapolierbarkeit von Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit auf europäische und damit deutsche Patienten an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapie mit Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie bietet aufgrund der moderaten Verlängerung der Überlebensdauer, sowie der bedeutsamen Vermeidung schwerer Nebenwirkungen einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV im Vergleich zum Kontrollarm. Diese Einschätzung wird durch die Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich des Gesundheitszustandes und ergänzend auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestützt. Dem konsistent über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit hinweg gezeigten Zusatznutzen steht in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder größerer Schaden gegenüber. Ein Saldieren von positiven und negativen Effekten ist nicht erforderlich.

Durch die positiven Ergebnisse sowohl beim OS als auch bei der Morbidität und der Verträglichkeit steht mit Nivolumab eine Therapie für Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie zur Verfügung, die für eine weitere antineoplastische Therapie geeignet sind.

Nivolumab stellt die einzige zugelassene, wirksame und gut verträgliche Therapieoption für diese Therapielinie als Alternative zu einer BSC oder Chemotherapien dar. Der hohe Stellenwert von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet wird auch durch die Aufnahme in US-amerikanische Leitlinien-Empfehlungen bestätigt.

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)

Nivolumab ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.

Das Ösophaguskarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung mit sehr schlechter Prognose. Für das Jahr 2020 prognostiziert das Robert-Koch-Institut (RKI) 6.100 Neuerkrankungen bei Männern und 1.800 bei Frauen. Die relative 10-Jahres Überlebensrate liegt bei 17-21 %. Histologisch werden Adeno- und Plattenepithelkarzinome unterschieden. Proximale Ösophaguskarzinome vom Plattenepithel-Typ haben eine schlechtere Prognose als Adenokarzinome. Die stadienunabhängige 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus 10-20 %.

Das hier relevante Anwendungsgebiet umfasst Patienten, die nach einer vorangegangenen fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie ein Rezidiv oder einen Progress erleiden und bei denen eine erneute Platin-haltige Therapie nicht sinnvoll ist. Eine platinbasierte Kombinationstherapie kann derzeit sowohl im kurativen als auch im palliativen Setting zum Einsatz kommen.

Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Nivolumab sind kurative Therapieansätze wie die Operation oder die Bestrahlung des Tumors keine Option mehr. Die Behandlung erfolgt palliativ und patientenindividuell.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt die Erstlinientherapie in der Regel mit palliativer fluoropyrimidin- und platinbasierter systemischer Therapie. Nur circa 23,5 % der Patienten mit Progression erhalten überhaupt eine Zweitlinientherapie. Dabei sind die Nebenwirkungen der klassischen Chemotherapie ein häufiger Grund für Dosisreduktionen, Therapieunterbrechungen oder -abbrüche. Das mediane Gesamtüberleben beträgt nur ca. 5 Monate. Die unbefriedigenden Langzeitüberlebensraten unter den verfügbaren, mit ausgeprägter Toxizität verbundenen Chemotherapien verdeutlichen den sehr hohen Bedarf an Therapieoptionen mit gutem Nebenwirkungsprofil bei gleichzeitig höherer Effektivität.

Das ösophageale Plattenepithelkarzinom stellt eine gesundheitliche Notlage mit schlechter Prognose und geringen Überlebensraten dar. Mit Nivolumab als hoch spezifischem Inhibitor des PD-1-Rezeptors steht erstmals eine Therapie zur Verfügung, die im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien die natürliche Fähigkeit des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr, Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören, unterstützt bzw. reaktiviert. Ein genereller Vorteil einer Therapie mit PD-1-Inhibitoren ist die relativ gute Verträglichkeit im Vergleich zu anderen systemischen Therapien wie einer Chemotherapie.

Die RCT ATTRACTION-3 ist die erste Phase-III Studie mit belastbaren Daten in einer deutlich limitierten Therapiesituation. Durch die positiven Ergebnisse sowohl beim Gesamtüberleben als auch bei Morbidität und Verträglichkeit steht mit Nivolumab eine Immuntherapie für Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie zur Verfügung, die die Prognose ihrer Erkrankung verbessert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	
L	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie,	753 – 1.975
	<ul style="list-style-type: none"> • für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist. 	618 – 1.493
	<ul style="list-style-type: none"> • für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist. 	135 – 483
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
L	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Beträchtlich	618 – 1.493
		Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	Zusatznutzen nicht belegt	135 – 483

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
L	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.	79.339,82 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 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)

Tabelle 1-12: 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			
L	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.	Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere anti-neoplastische Therapie angezeigt ist.	22.027,01 €
		Paclitaxel		28.838,18 - 34.076,84 €
		Irinotecan		16.231,02 - 18.562,58 €
		BSC	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere anti-neoplastische Therapie nicht angezeigt ist.	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BSC: Best-Supportive Care				

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 an 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.

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 offensichtlicher Tumorinvasion in angrenzende Organe des Ösophagus, Patienten mit systemischer Immunsuppression, Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen, Patienten mit Infusionsreaktionen, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

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 Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 behandelt wird.