

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 I

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

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	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).....	16
Tabelle 1-8: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-049 sowie der direkt vergleichenden randomisiert, kontrollierten Studie IMMUNED zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ operationalisiert durch Placebo	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
Bzgl.	Bezüglich
DMFS	Fernmetastasenfreies Überleben (<i>Distant Metastasis-Free Survival</i>)
gem.	gemäß
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggü.	gegenüber
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG4	Immunglobulin G4
ITC	Indirekter Vergleich (<i>Indirect treatment comparison</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-1	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed Death-Ligand 2</i>
RFS	Rezidivfreies Überleben (<i>Recurrence-Free Survival</i>)
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
vs.	versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) 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^a	C43.0 C43.1 C43.2 C43.3 C43.4 C43.5 C43.6 C43.7 C43.8 C43.9
Alpha-ID^{b,c}	I3412 I96375 I96207 I111156 I84707 I96384 I110817 I76415
<p>a:Angabe von allen endständigen ICD-10-Codes im Anwendungsgebiet b: pro ICD-10-GM-Code wurde eine zugehörige Alpha-ID angegeben (es liegen noch weitere Alpha-IDs für die aufgeführten ICD-10-GM-Codes vor) c: für den ICD-10-GM-Code C43.8 war keine Alpha-ID verfügbar</p>	

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer auf dieses Antigen spezialisierten Population von T-Zellen, die Tumorzellen erkennen und zerstören können.

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

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

Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab ermöglichen somit eine Reaktivierung der effektiven T-Zell-Antwort gegen den Tumor und verhindern die Inaktivierung der anti-tumoralen Antwort.

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)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1) ^b	nein	30.07.2018	I
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO® mit Stand November 2020 (2) zu entnehmen.</p>			

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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. 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.	20. Juli 2015 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 als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) ^e gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). ^d	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
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierter Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). ^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
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
<p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt.</p> <p>c: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.</p> <p>d: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO® mit Stand November 2020 (2) zu entnehmen.</p> <p>e: Durch Beurteilung des finalen Studienreports mit Entscheidung vom 19.10.2017 ‚Gesamtüberleben‘ hinzugefügt.</p> <p>f: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO® mit Stand November 2020 (2) 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	
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (nur für Patienten mit Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Beobachtendes Abwarten</u>
<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>		

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

Im Rahmen des ersten Bewertungsverfahrens für Nivolumab in der Indikation adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion wurde „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA festgelegt. Der G-BA hat den zugehörigen Beschluss vom 21. Februar 2019 für die Erstbewertung von Nivolumab (Verfahrensnummer 2018-09-01-D386) befristet und BMS aufgefordert, mit Ablauf der Befristung Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, aus der Studie CA209-238 vorzulegen. BMS folgt dieser Aufforderung und wählt daher aus Konsistenz zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in diesem Anwendungsgebiet „beobachtendes Abwarten“ als Vergleichstherapie.

Darüber hinaus ist der therapeutische Stellenwert der vom G-BA benannten zVT-Optionen Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet noch nicht abschließend beurteilbar. Die Beschlüsse des G-BA zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Pembrolizumab in der Monotherapie sowie der Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib sind u.a. aufgrund ausstehender Datenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben befristet. Abschließend umfasst das Anwendungsgebiet von Nivolumab im Gegensatz zu Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auch Patienten, die für eine adjuvante Therapie des Melanoms nach kompletter Resektion von Fernmetastasen, d.h. im Tumorstadium IV, infrage kommen. Für Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist die Zulassung auf das Tumorstadium III beschränkt, was sich auch in der Festlegung der zVT des G-BA widerspiegelt.

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)

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte eine direkt vergleichende Studie gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um eine Phase-II-Studie (IMMUNED), welche u.a. die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei Patienten im Tumorstadium IV nach Komplettresektion im Vergleich zu Placebo untersucht. Für die Erfüllung der Befristungsaufgaben des G-BA der Erstbewertung von Nivolumab (Verfahrensnummer 2018-09-01-D386), insbesondere hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und den Rezidiven mit ausreichender Nachbeobachtung, ist die alleinige Evidenz der IMMUNED-Studie nicht ausreichend. Die IMMUNED-Studie wird daher im vorliegenden Dossier als unterstützende Evidenz herangezogen. Als primäre Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wird, wie bereits in der Erstbewertung für Nivolumab, ein indirekter Vergleich (ITC) der randomisiert, kontrollierten Studien **CA209-238** und **CA184-029** mit Ipilimumab als Brückenkomparator zugrunde gelegt.

Die Studien **CA209-238** und **CA184-029** zeigten sich bzgl. struktureller und demographischer Merkmale sowie bzgl. der Behandlung mit Ipilimumab hinreichend vergleichbar. Unterschiede in den eingeschlossenen Studienpopulationen der Einzelstudien wurden bei Durchführung des ITC durch Sensitivitätsanalysen Rechnung getragen.

Angesichts dieser Vergleichbarkeit und der Verfügbarkeit individueller Patientendaten für den ITC sind die Voraussetzungen für robuste, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Ergebnisse gegeben. Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für alle Effektivitäts-Endpunkte wird als niedrig eingestuft. Patientenberichtete und Verträglichkeitsendpunkte weisen ein hohes Verzerrungspotential auf.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der IMMUNED-Studie und der Primäranalyse des ITC für die Endpunkte dargestellt, welche in die Beanspruchung des Zusatznutzens einfließen:

Für das **Gesamtüberleben** zeigte sich im Rahmen des ITC unter Nivolumab gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil (HR = 0,62 (95 %-KI: [0,44; 0,88], p = 0,0063)).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse des ITC zwischen Nivolumab und Placebo zeigten weiterhin, dass das **Rezidivfreie Überleben (RFS)** unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR = 0,54 (95 %-KI: [0,43; 0,69], $p < 0,0001$)). Die Ergebnisse der IMMUNED-Studie bestätigen den statistisch signifikanten Vorteil von Nivolumab für den Endpunkt RFS bei Patienten im Tumorstadium IV (HR = 0,56 (95 %-KI: [0,35; 0,89], $p = 0,011$)).

Auch für das **Fernmetastasenfreie Überleben (DMFS)** ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Placebo (HR = 0,62 (95 %-KI: [0,46; 0,83]), $p = 0,0015$)).

Bei der Bewertung der Verträglichkeit zeigte sich weder für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE)**, noch für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines **unerwünschten Ereignisses (UE) Grad ≥ 3** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und Placebo. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab zeigte sich bei der Zeit bis zu einem **Therapieabbruch aufgrund UE** (HR = 2,04 (95 %-KI: [1,24; 3,36], $p = 0,0048$)). Die Ergebnisse der IMMUNED-Studie zeigten keine Unterschiede für das Auftreten eines **SUE**, eines **UE Grad 3-4** bzw. für **Therapieabbruch aufgrund von UE** zwischen Nivolumab und Placebo.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse (Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) bestätigte, dass das Krankheitsstadium nach AJCC keinen Einfluss auf das Ergebnis des indirekten Vergleichs hat.

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	
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der durch den G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ wurden auf Basis eines ITC bewertet. Die direkt vergleichende Studie IMMUNED wird als unterstützende Evidenz herangezogen.

Der ITC zeigte, dass das Sterberisiko unter einer Therapie mit Nivolumab im Vergleich zu Placebo um 38 % reduziert werden konnte. Damit ergibt sich für den Endpunkt **OS** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab** gegenüber der zVT.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte durch Nivolumab gegenüber Placebo um 46 % reduziert werden. Die Ergebnisse der IMMUNED-Studie zwischen Nivolumab und Placebo bestätigten die Ergebnisse des ITC und zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs durch Nivolumab um 44 % reduziert werden konnte. Damit ergibt sich für den Endpunkt **RFS** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab** gegenüber der zVT.

Das Risiko für das Auftreten eines **Fernrezidivs** wurde unter Nivolumab statistisch signifikant um 38 % reduziert. Aus diesem Ergebnis des ITC resultiert für das **DMFS** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab** im Vergleich zur zVT.

Der ITC zeigte einen statistisch signifikanten Nachteil für Nivolumab bei der Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE: Es brachen 10,8 % der Patienten die Therapie wegen UE ab gegenüber 6,1 % unter Placebo. Hauptsächliche Gründe waren Diarrhoe und Kolitis unter Nivolumab. Hingegen bestehen weder für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad ≥ 3 noch für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE zwischen Nivolumab und Placebo statistisch signifikante Unterschiede. Die Ergebnisse der IMMUNED-Studie zeigten keine Unterschiede für das Auftreten eines SUE, eines UE Grad 3-4 bzw. für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE zwischen Nivolumab und Placebo. Aus diesem Ergebnis resultiert für den Endpunkt Verträglichkeit **kein über die bisher genannten Aspekte hinausgehender Zusatznutzen oder Schaden** für Nivolumab gegenüber der zVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-049 sowie der direkt vergleichenden randomisiert, kontrollierten Studie IMMUNED zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ operationalisiert durch Placebo

Endpunkt	Indirekter Vergleich Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	RCT- IMMUNED Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer [95 %-KI] ⁽³⁾ , p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,62 [0,44; 0,88], p = 0,0063	-	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Morbidität			
Rezidivfreies Überleben (RFS) ^(1,2)	HR = 0,54 [0,43; 0,69], p < 0,0001	HR = 0,56 [0,35; 0,89], p = 0,011	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich - erheblich
Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)	HR = 0,62 [0,46; 0,83], p = 0,0015	-	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Verträglichkeit			
Allgemeine Verträglichkeit	Zeit bis zum ersten Auftreten von: Schwerwiegende UE HR = 1,17 [0,83; 1,64], p = 0,3656 UE Grad ≥ 3 HR = 0,98 [0,73; 1,32], p = 0,8869 Therapieabbruch wegen UE HR = 2,04 [1,24; 3,36], p = 0,0048	Anzahl von Patienten mit: Schwerwiegenden UE RR = 1,15 [0,66; 2,02], p = 0,680 UE Grad 3-4 RR = 1,61 [0,92; 2,83], p = 0,104 Therapieabbruch wegen UE RR = 3,19 [0,69; 14,65], p = 0,165	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis			
(1) Angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln von RFS sowie Definition von Rezidiven: die Zensierungsregeln bei Folgetherapie sowie Definition von Rezidiven der Studie CA184-029 wurde für die Studien CA209-238 und CA184-029 verwendet.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Indirekter Vergleich	RCT- IMMUNED	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer [95 %-KI] ⁽³⁾ , p-Wert	
<p>(2) Die Operationalisierung des RFS der IMMUNED-Studie umfasst im Gegensatz zur Operationalisierung des RFS der Studien CA209-238 und CA184-029 primäre Melanome (n = 2).</p> <p>(3) 95 %-KI des Effektschätzer für den Endpunkt RFS beruht auf eigenen Berechnungen.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau für den Vergleich von Nivolumab gegenüber Placebo zeigten sich somit:

- statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab bzgl. OS, RFS und DMFS
- geringe Nachteile bei der Verträglichkeit (Therapieabbruch aufgrund von UE)

Bei der Bewertung der Resultate zur Verträglichkeit sind die oben dargestellten positiven Effekte auf die Endpunkte OS, RFS und DMFS zu berücksichtigen. Selbst unter Berücksichtigung der Fortschritte in der systemischen Behandlung bleibt das Melanom eine klinische Herausforderung mit ernster Prognose. Weiterhin ist zu beachten, dass sich ein Nachteil von Nivolumab entsprechend des indirekten Vergleichs ausschließlich auf UE beziehen, die zum Therapieabbruch führten. Da die zVT jedoch keine aktive Therapie, sondern beobachtendes Abwarten ist, stellt dies für die Patienten gegenüber der zVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abbrechen müssen. Die IMMUNED-Studie zeigte darüber hinaus, dass eine Therapie mit Nivolumab im Vergleich zu Placebo nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führt und bestätigte die Ergebnisse des ITC für das Auftreten von SUE und UE Grad ≥ 3 .

Aus Sicht von BMS entspricht das Gesamtbild einem beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“.

Im Hinblick auf die Belegstärke liegt neben einem methodisch adäquat durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich eine unterstützend herangezogene direkt vergleichende Studie, die IMMUNED-Studie, vor. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden zudem durch eine Sensitivitätsanalyse gestützt. Der unterschiedliche Einschluss von Patienten mit Krankheitsstadium IIIA bzw. IV in den Studien hat keinen Einfluss auf das Resultat des indirekten Vergleichs. Die beiden zugrundeliegenden RCT für den ITC wurden hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit bewertet. Die Studien **CA209-238** und **CA184-029** weisen hinreichend vergleichbare Design- und Strukturmerkmale inkl. der Behandlung (Brückenkomparator) auf. Soweit zwischen den Studien Abweichungen, z. B. bei der Operationalisierung der Endpunkte, bestanden, konnten diese aufgrund der Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten für den ITC ausgeglichen werden.

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

Aus Sicht von BMS besteht für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet somit in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Prognose für Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung ist sehr variabel. Die Angaben zu 5-Jahresüberlebensraten bei Lymphknotenbeteiligung (Stadium III) variieren zwischen 23 % und 93 %. Wenn bereits Fernmetastasen aufgetreten sind (Stadium IV), liegen die 1-Jahresüberlebensraten abhängig von der Lokalisation der Metastasen zwischen 33 % und 62 %.

Seit Einführung der neuen Substanzen für die adjuvante medikamentöse Therapie des Melanoms (Nivolumab, Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib) im Jahr 2018 hat sich die Prognose für Patienten mit Lymphknotenbeteiligung und Komplettresektion deutlich verbessert. Für diese neuartigen Therapieoptionen liegen in der aktuellen deutschen S3-Melanomleitlinie starke Therapieempfehlungen vor.

Dabei grenzt sich Nivolumab von anderen neuen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie des Melanoms ab, indem es unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus eingesetzt werden kann und auch für Patienten im Krankheitsstadium IV die Wirksamkeit und Sicherheit belegt ist. Der hohe therapeutische Stellenwert von Nivolumab wird weiterhin dadurch deutlich, dass für Nivolumab als erste der neuen adjuvanten Therapieoptionen reife Daten für das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo vorliegen. Diese Daten zeigen einen deutlichen Vorteil von Nivolumab für Melanom-Patienten nach Komplettresektion hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Darüber hinaus ist Nivolumab seit mehreren Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms und weiterer Tumorentitäten zugelassen. Für den Einsatz von Nivolumab zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen existieren somit weitreichende klinische Erfahrungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	3.452 – 4.338
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung bei Erwachsenen	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Beträchtlich	3.452 – 4.338
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	
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung bei Erwachsenen	79.308,84 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung bei Erwachsenen	Pembrolizumab	Erwachsene mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion	91.683,84 – 97.414,08 €
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung bei Erwachsenen	Dabrafenib/ Trametinib	Erwachsene mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	132.541,63 €
I	Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Nivolumab ist im Kühlschrank (2°C bis 8°C) zu lagern, nicht einzufrieren sowie in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Die maximale Aufbewahrungszeit beträgt nach Anbruch bei Zubereitungen mit Natriumchloridlösung (9 mg/ml) oder bei Verwendung ohne vorherige Verdünnung 30 Tage und bei Zubereitungen mit Glukoselösung (50mg/ml) 24 Stunden bei 2° bis 8°C.

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

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

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

Spezifisch für Patienten mit adjuvanter Behandlung des Melanoms sind in der Fachinformation Vorsichtshinweise zu fehlenden Erfahrungen bei Patienten mit vorheriger Autoimmunerkrankung und jeder Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

anderen immunsuppressiven Medikamenten erfordert, mit vorheriger Melanomtherapie (außer Patienten mit Operation, adjuvanter Strahlentherapie nach neurochirurgischer Resektion wegen Läsionen des Zentralnervensystems und zuvor adjuvanter Behandlung mit Interferon, welche ≥ 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde), mit vorheriger Behandlung mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper sowie Patienten unter 18 Jahren enthalten.

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

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