

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 N

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.06.2021

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	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
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	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).....	14
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Tabellenverzeichnis eigener Tabellen

Tabelle 1-A: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-743..... 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
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
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-Meso	Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation
mm	Millimeter
MPM	Malignes Pleuramesotheliom
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
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	C45.0 Mesotheliom der Pleura
Alpha-ID	I20215

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 für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.	01.06.2021	N
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)

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
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
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
OPDIVO ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	13. April 2021
<p>ALK = Anaplastic lymphoma kinase; ASCT = Autologe Stammzelltransplantation; BMS = Bristol-Myers Squibb; cHL = klassisches Hodgkin-Lymphom; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS = Gesamt-überleben; PFS = Progressionsfreies Überleben; SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs</p> <p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet. b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt. c: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie. d: Der Text zur Kombination mit Ipilimumab wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur Monotherapie beim Melanom eingefügt.</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<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	
N	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; MPM = Malignes Pleuramesotheliom		
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.		

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 2019-B-164 fand am 17.10.2019 das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Der G-BA setzte die in Tabelle 1-6 aufgeführte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest.

Laut G-BA Beratungsgespräch werden im Rahmen einer klinischen Studie unter anderem die Kombinationstherapien Pemetrexed + Cisplatin sowie Pemetrexed + Carboplatin als geeignete Komparatoren erachtet. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren. Der G-BA erachtet weiterhin das Regime Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed als geeigneten Komparator. Die Evidenz für eine Bevacizumab-basierte Dreifachtherapie im Anwendungsgebiet ist allerdings weiterhin limitiert, zudem müssen die Patienten für eine Therapie mit Bevacizumab infrage kommen. In der Gesamtsicht stellt der Vergleichsarm der randomisierten kontrollierten Studie (Randomized

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Controlled Trial, RCT) CA209-743 eine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten ZVT dar, da der G-BA Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als geeignete Komparatoren bezeichnet, die gängigen Leitlinien diese Regime empfehlen und die European Medicines Agency (EMA) im hier relevanten Zulassungsverfahren den Vergleichsarm der Studie CA209-743 als Standardtherapie im Anwendungsgebiet bezeichnet und somit als adäquat bewertet hat.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie („Therapie nach Maßgabe des Arztes“, in der Studie CA209-743 umgesetzt als Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) wurde in der direkt vergleichenden RCT CA209-743 nachgewiesen.

In Tabelle 1-A sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab basierend auf beträchtlichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, erheblichen (krankheitsbedingte Symptome gemäß Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation (LCSS-Meso)) bzw. beträchtlichen Vorteilen bei der Morbidität (Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)) sowie beträchtlichen Vorteilen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemäß LCSS-Meso).

Tabelle 1-A: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-743

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 0,74 (0,61; 0,89) p = 0,002 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 18,07 vs. 14,09 Überlebensrate nach 21 Monaten: 44,51 vs. 34,81	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidity)		
<i>Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso</i>		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab bei 5 Skalen ⁽¹⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • Appetitlosigkeit: HR = 0,565 (0,391; 0,817); p = 0,0024, • Fatigue: HR = 0,538 (0,391; 0,742); p = 0,0002, • Husten: HR = 0,611 (0,401; 0,933); p = 0,0224, • Schmerz: HR = 0,613 (0,415; 0,903); p = 0,0133, • Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome: 0,577 (0,389; 0,856); p = 0,0063 		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</i>		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-VAS: HR = 0,665 (0,516; 0,857), p = 0,0016 		Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Verbesserung der Lebensqualität		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso</i>		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab bei allen 4 Skalen: <ul style="list-style-type: none"> • Symptombelastung: HR = 0,616 (0,429; 0,884); p = 0,0085 • Aktivitätsbeeinträchtigung: HR = 0,592 (0,415; 0,844); p = 0,0038 • allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: HR = 0,621 (0,441; 0,875); p = 0,0064 • Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems: HR = 0,640 (0,444; 0,921); p = 0,0163 		Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Jegliches UE	HR = 0,869 (0,736; 1,025) p = 0,1009	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE Grad \geq 3	HR = 0,907 (0,718; 1,147) p = 0,4178	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 1,744 (1,312; 2,319) p = 0,0001	Schaden: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,986 (0,687; 1,413) p = 0,9345	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; mm = Millimeter; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala; vs. = versus		
(1) Für die Skala Dyspnoe zeigte sich in dieser Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.		

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	
N	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie	Ja
MPM = Malignes Pleuramesotheliom		
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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

▪ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab beim Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie ($p = 0,002$) mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,74 (95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,61; 0,89). Diese HR bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab + Ipilimumab um 26 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit war unter Nivolumab + Ipilimumab mit 18,07 Monaten (95 %-KI: 16,82; 21,45) um 3,98 Monate länger als unter Chemotherapie (14,09 Monate (95 %-KI: 12,45; 16,23)). Auch bei den Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten zeigten sich numerische Vorteile. Die Überlebensrate bspw. zum spätesten Auswertungszeitpunkt nach 21 Monaten war unter Nivolumab + Ipilimumab (44,51 % (95 %-KI: 38,73; 50,12)) um rund 28 % höher als unter Chemotherapie (34,81 % (95 %-KI: 29,28, 40,39)).

Ausgehend von den Vorteilen beim Gesamtüberleben eröffnet Nivolumab + Ipilimumab die Chance auf Langzeitüberleben.

▪ Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen (krankheitsbedingte Symptome Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Schmerz, Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS-Meso) bzw. einen beträchtlichen Zusatznutzen (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) von Nivolumab + Ipilimumab bei der Morbidität

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptome des LCSS-Meso um 15 Millimeter (mm) zeigte sich für fünf der sechs Skalen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie:

- Appetitlosigkeit: 0,565 (95 %-KI: 0,391; 0,817); $p = 0,0024$,
- Fatigue: 0,538 (95 %-KI: 0,391; 0,742); $p = 0,0002$,
- Husten: 0,611 (95 %-KI: 0,401; 0,933); $p = 0,0224$,
- Schmerz: 0,613 (95 %-KI: 0,415; 0,903); $p = 0,0133$,
- Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome:
0,577 (95 %-KI: 0,389; 0,856); $p = 0,0063$

Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome um 39 % bis 46 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab um 13,04 bis 18,92 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe.

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS um 7 mm zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,665 (95 %-KI: 0,516; 0,857); $p = 0,0016$. Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands um 34 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab um 6,21 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe.

Die krankheitsbedingten Symptome Appetitlosigkeit (bzw. in der Folge Gewichtsverlust), Fatigue, Husten und Schmerz werden als schwerwiegend eingestuft, da diese, laut Leitlinien charakteristische Symptome für das Mesotheliom darstellen. Weil die Ausgangssituation der Patienten durch diese Symptome geprägt ist, wird auch der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS als schwerwiegend eingestuft.

- Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso (Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität, Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems)

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS-Meso um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) zeigte sich für alle vier Skalen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie:

- Symptombelastung: 0,616 (95 %-KI: 0,429; 0,884); $p = 0,0085$
- Aktivitätsbeeinträchtigung: 0,592 (95 %-KI: 0,415; 0,844); $p = 0,0038$
- allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: 0,621 (95 %-KI: 0,441; 0,875); $p = 0,0064$
- Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems: 0,640 (95 %-KI: 0,444; 0,921); $p = 0,0163$

Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität um 36 % bis 41 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab für die Skalen Symptombelastung und Index-Wert der drei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualitätsitems um 13,60 Monate und für die Skalen Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität um 17,67 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe.

- Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch Nivolumab + Ipilimumab mit Ausmaß beträchtlich bei SUE

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und für Therapieabbrüche wegen UE (primäre Definition) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Chemotherapie (HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,869 (95 %-KI: 0,736; 1,025); $p = 0,1009$ bzw. 0,907 (95 %-KI: 0,718; 1,147); $p = 0,4178$ bzw. 0,986 (95 %-KI: 0,687; 1,413); $p = 0,9345$). Für diese Analyse zeigte sich für schwerwiegende UE ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR = 1,744 (95 %-KI: 1,312; 2,319); $p = 0,0001$).

Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich der Einordnung des Schadens bei SUE neben der Schwere der Grunderkrankung folgende Aspekte von Bedeutung: Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE zeigte sich in der Studie CA209-743 für jegliches UE, UE Grad ≥ 3 und für Therapieabbrüche wegen UE (primäre Definition) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Bei der Morbidität und Lebensqualität zeigte sich für die meisten der in der Studie CA209-743 untersuchten Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie. 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.

In der Gesamtschau wird der Nachteil bei der Verträglichkeit zwar als relevant für die Patienten betrachtet, rechtfertigt jedoch im Vergleich zu den beträchtlichen bzw. erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, bei schwerwiegenden Symptomen und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie beim Gesundheitszustand keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Somit wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung der Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab insgesamt mit dem Ausmaß „**beträchtlich**“ eingestuft. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt ist „**Hinweis**“ aufgrund der hohen Aussagekraft der RCT CA209-743 mit dem direkten Vergleich vs. ZVT.

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 nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom (MPM) in Erstlinientherapie.

Mesotheliome sind Tumorerkrankungen der serösen Häute (Mesothel). Das Mesothel ist das polygonal angeordnete Plattenepithel der Oberflächen von inneren Organen. Es handelt sich um eine flache einlagige Zellschicht. Kommt es zu bösartigen Entartungen der mesothelialen Zellen spricht man von malignen Mesotheliomen. In ca. 90 % der Fälle eines malignen Mesothelioms ist das Brustfell (Pleura) betroffen und man spricht somit vom Pleuramesotheliom. Weitere Manifestationen können das Perikard, das Peritoneum und die Tunica vaginalis des Hodens sein. Das maligne Mesotheliom stellt eine seltene Tumorerkrankung dar, wobei der Großteil der Mesotheliomerkrankungen auf Asbestexposition zurückzuführen ist. Andere seltene genetisch bedingte Ursachen sind Gegenstand aktueller Forschung.

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einem MPM beträgt 4 – 14 Monate, jedoch überleben nur 12 % der Patienten mit negativen Prognosefaktoren (Alter, Geschlecht, Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose, histologischer Tumorsubtyp, Allgemeinzustand, Tumorgröße) das erste Jahr.

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 MPM ist eine aggressive Tumorerkrankung mit einer ungünstigen Prognose. Bei unspezifischer Symptomatik und folglich verzögerter Diagnosestellung kommt die Mehrzahl

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Patienten aufgrund eines fortgeschrittenen Stadiums und diffusen Wachstums des Tumors für eine chirurgische Resektion nicht in Betracht, somit ist die systemische Chemotherapie (Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed) die Hauptsäule der Behandlung. Da die Prognose für diese Patienten sehr ungünstig ist, sind die vorrangigen Ziele der Behandlung die Verlängerung der Überlebenszeit und die Reduktion tumorbedingter Symptome. In diesem palliativen Setting sind die bestehenden Behandlungsoptionen jedoch limitiert. Somit besteht ein hoher Bedarf für neue Therapieansätze, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und bei Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität und/oder Symptomlast führen. Mit Nivolumab + Ipilimumab steht nun erstmals eine Immuntherapiekombination für diese Patientengruppe zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf in dieser Patientengruppe decken kann.

In der randomisierten Phase-III-Studie CA209-743, die zur Zulassung von Nivolumab + Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet geführt hat, zeigte Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur Platin-basierten Kombinationschemotherapie (Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin) eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens. Ebenso zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei einem gut charakterisierten und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil.

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	
N	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie	158
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MPM = Malignes Pleuramesotheliom		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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			
N	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie	Beträchtlich	158
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MPM = Malignes Pleuramesotheliom				
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 1-10 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	
N	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie	144.883,88 €
MPM = Malignes Pleuramesotheliom		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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			
N	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie	Pemetrexed + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie	81.454,33 € – 81.769,41 €
		Pemetrexed + Cisplatin + Bevacizumab (Kombinationstherapie für 6 Zyklen, gefolgt von Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie)	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie	105.882,34 € – 106.018,09 €
		Pemetrexed + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie	84.704,69 € – 84.752,21 €
MPM = Malignes Pleuramesotheliom				
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)

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. Bristol-Myers Squibb (BMS) setzt als zusätzliches

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kommunikationsmaterial zur 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.