

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
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).....	15
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen CA209-6EP	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
dMMR	defizientes DNA-Mismatch-Reparatursystem
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure + 5 Fluorouracil + Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
imNW	immunvermittelte Nebenwirkungen
IPTW	<i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i>
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektalkarzinom
LV	Leucovorin (Folinsäure)
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
NR	Nicht erreicht
OS	Gesamtüberleben
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PiT	Patientenindividuelle Therapie
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
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:	Arnulfstr. 29 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 (Packungsgröße: 4 ml) 11024618 (Packungsgröße: 10 ml)
ICD-10-GM-Code	C18-C20
Alpha-ID	C18: I17017 C19: I110601 C20: I18116

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 zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^b	24. Juni 2021	O
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut des Abschnitts 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[®] mit Stand Juli 2021 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 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
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	28. April 2017

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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.	5. 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). ^g	13. April 2021
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.	01. Juni 2021
<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>g: Der Wortlaut des Abschnitts 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
O	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRR nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie	<p>Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS wildtyp) • 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab • Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab • 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab • Capecitabin ± Bevacizumab • Irinotecan als Monotherapie • Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS wildtyp) • Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp) • Trifluridin/Tipiracil
<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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 31. August 2020 fand mit dem G-BA ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statt (Beratungsanforderung 2020-B-170). Wie oben bereits dargelegt, lautet die im Rahmen des Beratungsgesprächs festgelegte zVT:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil“

Die durch den G-BA bestimmte zVT für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht dem derzeitigen wissenschaftlich-medizinischen Konsens, der auch Ausdruck in den aktuellen Leitlinien findet. BMS folgt daher dieser zVT.

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)

CA209-142 (Kohorte 2)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Erwachsenen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie basiert auf der Zulassungsstudie CA209-142, einer offenen Kohortenstudie. In der maßgeblichen Kohorte 2 der Studie konnte die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab demonstriert werden: Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde zum aktuellen Datenschnitt (Oktober 2020) noch nicht erreicht, die Überlebensrate nach 52 Monaten betrug in der Gesamtpopulation 70,5 % [95 %-KI: 61,4; 77,9]. Darüber hinaus zeigte sich weder in der krankheitsbedingten Symptomatik noch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 eine Verschlechterung. Auch die Erhebung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS ergab über den Behandlungsverlauf keine Verschlechterung. Die Verträglichkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab konnte in der vorliegenden vergleichsweise schwer erkrankten Patientenpopulation als vertretbar und gut handhabbar bewertet werden. Dies zeigte sich auch darin, dass es nur in wenigen Fällen zu Therapieabbrüchen kam. Neue Sicherheitssignale für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gab es nicht.

CA209-6EP (Indirekter Vergleich)

Für die Bewertung gegenüber der vom G-BA als zVT definierten patientenindividuellen Therapie wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) eine nicht-randomisierte Kohortenstudie aufgesetzt (CA209-6EP), in der ein adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkompator durchgeführt wurde. Dieser basiert auf Kohorte 2 der Studie CA209-142 sowie einer Real-World-Kohorte, die der Flatiron Health-Datenbank entnommen wurde. Die so extrahierten Patientendaten weisen in ihren Charakteristika eine gute Übereinstimmung mit den in die Studie CA209-142 eingeschlossenen Patienten auf und sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Der indirekte Vergleich weist daher eine hohe Validität auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als adjustierte Hauptanalyse wurde bei der Berechnung des Gesamtüberlebens die *Inverse Probability of Treatment Weighting* (IPTW)-Methode, d. h. eine inverse Wahrscheinlichkeits-Gewichtung, angewendet, um Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen in den Patientencharakteristika auszugleichen, da diese als robusteste statistische Methode für die gegebene Situation eingeschätzt wurde.

Mittels IPTW-Methode ergab sich für die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten (gewichtete Population) ein Anteil der Verstorbenen von 32,6 %; das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht. Die Überlebensrate betrug nach 52 Monaten 66,5 %. Im Vergleich dazu verstarben 37,4 % der Patienten, die mit der zVT behandelt wurden. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten betrug 20,0 Monate [95 %-KI: 7,5; 32,6] und die Überlebensrate nach 52 Monaten war mit 29,7 % deutlich niedriger als bei der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Dieser Trend konnte auch im naiven indirekten Vergleich der beiden Populationen ohne Confounder-Adjustierung bestätigt werden. Der Behandlungsunterschied fiel dabei im Vergleich zum Unterschied mittels IPTW-Methode noch leicht positiver für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus. So betrug die Überlebensrate nach 52 Monaten für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab 70,5 %, für die zVT hingegen nur 29,3 %.

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	
O	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRC nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie	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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Der Wirkstoff Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird zur Behandlung von Erwachsenen mit dMMR oder MSI-H mKRRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie angewendet. Im Folgenden sind die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf Endpunktebene basierend auf dem indirekten Vergleich in der Studie CA209-6EP zusammenfassend dargestellt (Tabelle 1-8):

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen CA209-6EP

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. PiT ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS) ^b	HR = 0,36 [0,17; 0,80] p = 0,0120	Zusatznutzen: Erheblich
	Mediane Überlebenszeit (Monate): NR vs. 20,0	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<p>a: Eine PiT in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von FOLFIRI ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab, FOLFIRI ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS wildtyp), FOLFOX ± Bevacizumab, CAPOX ± Bevacizumab, 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab, Capecitabin ± Bevacizumab, Irinotecan als Monotherapie, Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS wildtyp), Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS wildtyp) und Trifluridin/Tipiracil</p> <p>b: Gemäß IPTW</p> <p>CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; IPTW: <i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i>; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht (<i>not reached</i>); OS: Gesamtüberleben; PiT: Patientenindividuelle Therapie</p>		

Zur Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse des oben beschriebenen indirekten Vergleichs in der Studie CA209-6EP herangezogen, die in Tabelle 1-8 dargestellt sind. Das Ausmaß und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens werden unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM NutzenV pro Endpunktkategorie wie folgt bewertet:

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Die Patienten im Anwendungsgebiet sind schwerst erkrankt und befinden sich in einem Behandlungssetting, das auf die Verlängerung des Überlebens ausgerichtet ist. Eine Heilung ist nicht zu erwarten. Verbesserungen im objektiv erhobenen Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber der zVT – unter Wahrung der Lebensqualität und bei guter Verträglichkeit – sind daher primäres Therapieziel.

Im indirekten Vergleich in der Studie CA209-6EP konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben unter Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zur zVT statistisch signifikant verlängert wird (HR = 0,36 (95 %-KI: [0,17; 0,80], p = 0,0120)), das Sterberisiko also um 64 % abnimmt. Die statistisch signifikanten Vorteile der Hauptanalyse zum Gesamtüberleben werden durch mehrere Sensitivitätsanalysen gestützt. Der zu beobachtende Behandlungseffekt ist insbesondere beim nicht-adjustierten Vergleich als dramatisch einzuordnen. Alle adjustierten Vergleiche, in die alle Patienten der Studie CA209-6EP eingingen, zeigen robuste, statistisch signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisse sind somit für die Nutzenbewertung verwertbar, da sie sich nicht alleine durch Verzerrung erklären lassen.

Die mediane Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit der zVT behandelt wurden, bei 20,0 Monaten. Für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde der Median – bei einer medianen potentiellen Verweildauer in der Studie von 50,9 Monaten – noch nicht erreicht.

Das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität: Erheblich**Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit**

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine vergleichenden Daten vor.

Die patientenberichteten Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie CA209-142 über die Instrumente EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei wurden über den Studienverlauf im Durchschnitt Verbesserungen und keine Verschlechterungen beobachtet.

In der Studie CA209-142 wurden für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, eine Kombination, die schon seit Jahren Anwendung findet, keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die bekannten Nebenwirkungen können durch Ärzte gut adressiert werden. In einem deskriptiven Vergleich der unerwünschten Ereignisse der Studie CA209-142 und Studiendaten zu den in der Studie CA209-6EP vier häufigsten Therapieoptionen der Flatiron Health-Real-World-Kohorte zeigen sich ähnliche Inzidenzen zu jeglichen und schweren UE sowie zu UE, die zum Abbruch der Therapie führen. SUE treten unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vermehrt auf. Für immunvermittelte UE existieren dabei etablierte Behandlungsalgorithmen. Die Verträglichkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist insgesamt vergleichbar mit der Verträglichkeit der zVT-Wirkstoffe, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt, ein höherer Schaden nicht vorhanden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens in den Kategorien Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit: Zusatznutzen nicht belegt/kein Schadenspotenzial**Fazit**

Die Ableitung des Zusatznutzens für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim dMMR oder MSI-H mKRRK basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkompator. Dieser indirekte Vergleich in der Studie CA209-6EP zeichnet sich dabei durch eine methodische Robustheit und eine gute Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenkohorten aus. Die Effektstärke liegt beim naiven Vergleich im Bereich eines

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dramatischen Effekts, bei den adjustierten Vergleichen zeigen sich robuste, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Nur bei den Sensitivitätsanalysen, die ein direktes 1:1-Matching der Patienten verwenden, sind die Konfidenzintervalle aufgrund der sehr kleinen Fallzahl sehr groß und die Effekte somit nicht mehr statistisch signifikant. Es ist somit trotz des adjustierten Vergleichs ohne Brückenkomparator hinreichend sicher davon auszugehen, dass es sich nicht um einen Zufallsbefund handelt. Dennoch ist bei diesem Studiendesign per se von einem hohen Verzerrungspotential und somit nur einer mäßigen Ergebnissicherheit auszugehen. Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen auf Basis der Studie CA209-6EP ist als „Anhaltspunkt“ einzustufen.

Beim deskriptiven Vergleich zu den unerwünschten Ereignissen zeigen sich ähnliche Raten an UE wie bei der zVT.

Zusammenfassend ergibt sich somit für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie **ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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 für das Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab umfasst Erwachsene mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRC), d. h. Patienten im Stadium IV nach UICC-Klassifikation, die bereits eine fluoropyrimidinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten haben. Diese Patienten sind schwer erkrankt und zum Teil durch ihre Vorbehandlungen stark vorbelastet. Es gibt keine Perspektive auf Heilung für die Patienten. Die bisherigen Therapieoptionen sind überwiegend mit einer unzureichenden Wirksamkeit und Sicherheit verbunden. Der therapeutische Bedarf ist dementsprechend sehr hoch.

Rund 15 % aller KRC ist hypermutiert und zeigt eine sogenannte hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) infolge eines defekten DNA-Mismatch-Reparatursystems (dMMR). Mikrosatelliten sind repetitive Mono- bis Hexanukleotidsequenzen, die in unterschiedlicher Länge über das gesamte Genom verteilt vorkommen und bis zu 3 % des Genoms ausmachen können. Im Rahmen der DNA-Replikation unterliegen diese Sequenzen einer erhöhten Fehleranfälligkeit, die unter physiologischen Bedingungen durch das DNA-MMR erkannt und behoben wird. Im Falle eines KRC mit dMMR läuft die DNA-Replikation nur noch fehlerhaft ab und es resultiert der hypermutierte Phänotyp mit hoher Instabilität der Mikrosatellitensequenzen (MSI-H). Bei erwachsenen Patienten mit mKRC im Stadium IV liegt die MSI-H-Inzidenz gemäß publizierter Daten durchschnittlich bei etwa 5 %.

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)

Patienten mit mKRC und dMMR/MSI-H stehen prinzipiell die gleichen Therapieoptionen zur Verfügung wie auch mKRC-Patienten ohne dMMR/MSI-H. So durchläuft auch das Patientenkollektiv mit dMMR/MSI-H mKRC ein patientenindividuell angepasstes Therapieregime, bis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die bestehenden therapeutischen Optionen aus Chemotherapien und zielgerichteten Therapien komplett ausgeschöpft wurden. Dabei ist herauszustellen, dass speziell die Patientengruppe mit MSI-H/dMMR im metastasierten Setting einer schlechten Prognose und einem mangelhaften Ansprechen gegenüber den herkömmlichen Wirkstoffen unterliegt. Es besteht somit ein hoher therapeutischer Bedarf nach wirksameren und sichereren Therapievarianten, die idealerweise die Tumorresistenz der dMMR/MSI-H-Tumoren umgehen und das Überleben der Patienten verlängern können.

Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) stellt daher eine dringend benötigte Therapieoption dar, die das Leben von Patienten mit dMMR/MSI-H mKRK signifikant verbessern kann.

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	
O	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie	351 – 475
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
O	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie	Nicht quantifizierbar	351 – 475
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	
O	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRR nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie	104.554,37 €

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)

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			
O	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRR nach vorheriger fluoro-	Patientenindividuelle Therapie ^b	Erwachsene Patienten mit dMMR oder MSI-H mKRR nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter	Patientenindividuelle Kosten ^b , unter Berücksichtigung von: FOLFIRI: 30.950,11 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	pyrimidin-basierter Kombinations-chemotherapie		Kombinations-chemotherapie	<p>FOLFIRI + Bevacizumab: 71.062,42 € – 109.321,62 €</p> <p>FOLFIRI + Aflibercept: 73.146,50 €</p> <p>FOLFIRI + Ramucirumab: 107.213,79 €</p> <p>FOLFIRI + Cetuximab: 108.885,69 €</p> <p>FOLFIRI + Panitumumab: 112.188,19 €</p> <p>FOLFOX: 12.736,78 €</p> <p>FOLFOX + Bevacizumab: 52.849,09 € – 91.108,29 €</p> <p>CAPOX: 5.957,07 €</p> <p>CAPOX + Bevacizumab: 45.692,93 € – 83.710,88 €</p> <p>5-Fluorouracil + Folinsäure: 15.623,36 €</p> <p>5-Fluorouracil + Bevacizumab: 45.439,22 € – 83.698,42 €</p> <p>5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab: 55.735,67 € – 93.994,87 €</p> <p>Capecitabin: 2.855,80 €</p> <p>Capecitabin + Bevacizumab: 42.591,66 € – 80.609,61 €</p> <p>Irinotecan: 21.836,48 €</p> <p>Panitumumab: 81.238,08 €</p>
--	--	--	----------------------------	---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

				Cetuximab: 77.935,58 € Trifluridin/Tipiracil: 43.985,80 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Eine PiT in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von FOLFIRI ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab, FOLFIRI ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS wildtyp), FOLFOX ± Bevacizumab, CAPOX ± Bevacizumab, 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab, Capecitabin ± Bevacizumab, Irinotecan als Monotherapie, Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS wildtyp), Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS wildtyp) und Trifluridin/Tipiracil				

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 einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, 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.