

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.07.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis eigener Tabellen	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	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Zusammenfassung A1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich – Therapienaive BRAF-V600-Mutations-positive Patienten (Vergleich mit Vemurafenib).....	14
Tabelle 1-B: Zusammenfassung A2-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-066 – Therapienaive BRAF-V600-Mutations-negative Patienten (Vergleich mit DTIC).....	15
Tabelle 1-C: Zusammenfassung A2-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-067 – Therapienaive BRAF-V600-Mutations-negative Patienten (Vergleich mit Ipilimumab)	17
Tabelle 1-D: Zusammenfassung A3: Vorbehandelte Patienten: Übertragung des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten auf Endpunktebene.....	18
Tabelle 1-E: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten gegenüber den bei vorbehandelten Patienten relevanten ZVT	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B-MS	Bristol-Myers Squibb
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DTIC	Dacarbazin
ECOG-Performance-Status	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
irUE	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Nivo	Nivolumab
N.M.E	Nicht sinnvoll schätzbar
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
NW	Arzneimittelnebenwirkungen
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-L1	Programmed death-ligand 1
RCT	Randomized controlled trial
RHR	Reversierte Hazard Ratio (umgedrehte Effektrichtung)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
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 1-3) 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: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dierk Neugebauer
Position:	Director Market Access
Adresse:	Arnulfstraße 29 D-80636 München
Telefon:	+49 89 12142 - 186
Fax:	+49 89 12142 - 262
E-Mail:	Dierk.Neugebauer@bms.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Uxbridge Business Park Sanderson Road GB – Uxbridge UB8 1DH

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 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nivolumab
Handelsname:	Opdivo®
ATC-Code:	L01XC17

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Tumorzellen können eine Immunreaktion auslösen, u.a. weil sie zumeist Antigene tragen, die sich nicht auf gesunden körpereigenen Zellen finden. Das Immunsystem erkennt diese Antigene als körperfremd und greift sie an. Können Tumorzellen diesem Verteidigungssystem entgehen, kann Krebs entstehen.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien machen sich immunonkologische Wirkstoffe wie der Checkpoint-Modifizier Nivolumab die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr zunutze, um Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören.

Nivolumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG4), der als hoch spezifischer Inhibitor des PD-1-Rezeptors fungiert. Nivolumab wirkt der regulierenden Hemmung durch PD-L1 über den PD-1-Rezeptor entgegen, erhält so die Aktivierung der T-Zellen und kann hierüber die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen verstärken.

Im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms ist mit dem CTLA-4 Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab bereits ein weiterer immunonkologischer Wirkstoff zugelassen. Weiterhin sind in dem Anwendungsgebiet die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib sowie das Zytostatikum Dacarbazin (DTIC) zugelassen. Beide Substanzklassen zielen direkt auf die Tumorzellen: DTIC hemmt unspezifisch das Zellwachstum, zielgerichtete Therapien wie Vemurafenib und Dabrafenib wirken hochspezifisch sofern eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BRAF-V600E-Mutation vorliegt. Nivolumab und Ipilimumab hingegen verstärken über den Schutz der T-Zellen bzw. die Mobilisierung des Immunsystems die antitumorale Immunreaktion des Körpers und wirken somit indirekt auf den Tumor.

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 1-5 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 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19.06.2015	A
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 1-6 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 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet*	-
*Am 21.05.2015 wurde von der CHMP die Positive Opinion für Nivolumab unter dem Handelsnamen Nivolumab BMS in der Indikation Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie (“Nivolumab BMS is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy in adults”) erteilt	

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 1-7 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 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Tumor	Vemurafenib
A2	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Tumor	DTIC
A3	Vorbehandelte Patienten	Eine patientenindividuelle Therapie – spezifiziert als Ipilimumab, Vemurafenib oder DTIC – nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch vom 13.11.2014 für Nivolumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt:

a) Therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten:

Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist: Vemurafenib (A1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist: DTIC oder Ipilimumab. Zur Ableitung des Zusatznutzens wählt B-MS DTIC als ZVT aus (A2-1). Gleichwohl werden auch für Ipilimumab die Kosten sowie sämtliche vergleichende Studienergebnisse dargestellt (A2-2).

b) Vorbehandelte Patienten:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie. Für vorbehandelte Patienten kommen nach Ansicht von B-MS Ipilimumab, BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib oder Dabrafenib; entsprechend der Definition des G-BA ausgeführt am Beispiel Vemurafenib) sowie im Rahmen eines nachgelagerten Therapieversuches DTIC in Frage (A3).

B-MS folgt der Festlegung der Geschäftsstelle des G-BA mit den genannten Spezifikationen, verweist allerdings auf die Position, dass sich Ipilimumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus bei therapienaiven Patienten als ZVT qualifiziert wie auch Dabrafenib bei Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation positiv sind.

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)

A1: Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist; Vergleich mit Vemurafenib

Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt mittels eines indirekten Vergleichs, da keine direkt vergleichenden RCT zur Verfügung stehen. Herangezogen für den indirekten Vergleich wurde für Nivolumab die Studie CA209-066, für Vemurafenib die Studie BRIM3. Der medizinische Zusatznutzen wurde mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen.

In der folgenden Tabelle 1-A werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT Vemurafenib für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen.

Tabelle 1-A: Zusammenfassung A1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich – Therapienaive BRAF-V600-Mutations-positive Patienten (Vergleich mit Vemurafenib)

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Vemurafenib Effektschätzer (95 %-KI) Wahrscheinlichkeit ¹ der Aussage	Ausmaßes des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben (Klinischer Datenschnitt, 23.05.2011)	HR = 1,14 (0,70; 1,85)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten zur Morbidität vor.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen oder generischen Lebensqualität		
Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten zur		Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Vemurafenib Effektschätzer (95 %-KI) Wahrscheinlichkeit ¹ der Aussage	Ausmaßes des Zusatznutzens
Lebensqualität vor.		
Verbesserung der Verträglichkeit		
Jegliches UE	RR = 0,91(0,86; 0,96) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	RR = 0,40 (0,27; 0,60) ² Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Erheblicher Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	RR = 0,44 (0,17; 1,12)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; UE = unerwünschtes Ereignis, vs. = versus 1: Bei hochsignifikantem Ergebnis ($p < 0,01$): Beleg; bei signifikantem Ergebnis ($0,01 \leq p \leq 0,05$): Hinweis 2: Inzidenzraten > 5% in allen zu vergleichenden Gruppen		

A2: Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist**A2.1 Vergleich mit DTIC (ausgewählte ZVT)**

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu DTIC wurde in der Studie CA209-066 mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen.

In der folgenden Tabelle 1-B werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie DTIC für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Tabelle 1-B: Zusammenfassung A2-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-066 – Therapienaive BRAF-V600-Mutations-negative Patienten (Vergleich mit DTIC)

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. DTIC Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 0,42 (0,30; 0,60) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. DTIC Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit¹ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität) (EORTC QLQ-C30)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der generischen Lebensqualität (EQ-5D)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Domänen gemäß EQ-5D		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
Jegliches UE	HR = 0,69 (0,57; 0,85) p=0,0006 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
UE CTCAE Grad 3-4	HR = 0,62 (0,45; 0,85) p=0,0032 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,60 (0,43; 0,84) p=0,0026 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,46 (0,24; 0,90) p=0,0207 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Beträchtlicher Zusatznutzen
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DTIC = Dacarbazin; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; UE = unerwünschtes Ereignis 1: Bei hochsignifikantem Ergebnis ($p < 0,01$): Beleg; bei signifikantem Ergebnis ($0,01 \leq p \leq 0,05$): Hinweis 2: Inzidenzraten > 5% in allen zu vergleichenden Gruppen		

A2.2 Vergleich mit Ipilimumab (ergänzende Darstellung)

Der erhebliche medizinische Zusatznutzen von Nivolumab in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, kann auch im Vergleich zu Ipilimumab mit konsistenten Ergebnissen der Studie CA209-067 für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse ergänzen die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der ausgewählten ZVT DTIC. In der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

folgenden Tabelle 1-C werden Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Ipilimumab für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Tabelle 1-C: Zusammenfassung A2-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-067 – Therapienaive BRAF-V600-Mutations-negative Patienten (Vergleich mit Ipilimumab)

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Ipilimumab Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Mortalität		
Progressionsfreies Überleben	HR = 0,52 (0,41; 0,66) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität) (EORTC QLQ-C30)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der generischen Lebensqualität (EQ-5D)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Domänen gemäß EQ-5D		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
Jegliches UE	HR = 0,90 (0,74; 1,09)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE CTCAE Grad 3-4	HR = 0,58 (0,45; 0,76) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,53 (0,39; 0,71) ² p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,53 (0,33; 0,86) ² p = 0,0082 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; UE = unerwünschtes Ereignis		
1: Bei hochsignifikantem Ergebnis (p < 0,01): Beleg, bei signifikantem Ergebnis (0,01 ≤ p ≤ 0,05): Hinweis		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Ipilimumab Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
2: Inzidenzraten > 5% in allen zu vergleichenden Gruppen		

A3: Vorbehandelte Patienten, Vergleich mit patientenindividueller Therapie

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten werden als bestverfügbare Evidenz sämtliche Ergebnisse von Nivolumab gegenüber den als patientenindividuelle Therapie in Frage kommenden ZVT (Ipilimumab, Dacarbazin und Vemurafenib) herangezogen, die in den Fragestellungen A1 (Vemurafenib) und A2-1 (DTIC) sowie der ergänzenden Darstellung A2-2 (Ipilimumab) des Moduls 4 abgedeckt werden.

In der folgenden Tabelle 1-D werden Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der jeweiligen ZVT für die betrachteten Endpunkte zusammengefasst. In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Tabelle 1-D: Zusammenfassung A3: Vorbehandelte Patienten: Übertragung des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten auf Endpunktebene

Endpunkt	ZVT	Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)			
Gesamtüberleben	Vemurafenib	HR = 1,14 (0,70; 1,85) ²	Zusatznutzen nicht nachgewiesen ³
	DTIC	HR = 0,42 (0,30; 0,60) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
	Ipilimumab ⁴	<i>Gesamtüberleben</i> Im PFS-Datenschnitt liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor <i>Progressionsfreies Überleben</i> HR = 0,52 (0,41; 0,66) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen nicht nachgewiesen Erheblicher Zusatznutzen
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)			
Schwerwiegende / schwere Symptome	Vemurafenib	Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten zur Morbidität vor.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	ZVT	Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
	DTIC	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	Ipilimumab ⁴	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Vemurafenib	Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	Ipilimumab ⁴	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der generischen Lebensqualität			
Generische Lebensqualität	Vemurafenib	Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten zur generischen Lebensqualität vor.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Domänen gemäß EQ-5D	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	Ipilimumab ⁴	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Domänen gemäß EQ5D	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit			
Jegliches UE	Vemurafenib	RR = 0,91(0,86; 0,96) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Geringer Zusatznutzen
	DTIC	HR = 0,69 (0,57; 0,85) p=0,0006 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen:
	Ipilimumab ⁴	HR = 0,90 (KI: 0,74; 1,09) p=0,2566	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	ZVT	Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
UE CTCAE Grad 3-4	Vemurafenib	Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten für die UE CTCAE Grad 3-4 vor	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	HR = 0,62 (0,45; 0,85) p=0,0032 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Ipilimumab ⁴	HR = 0,58 (0,45; 0,76) p< 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	Vemurafenib	RR = 0,40 (0,27; 0,60) ⁵ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Erheblicher Zusatznutzen
	DTIC	HR = 0,60 (0,43; 0,84) p=0,0026 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Ipilimumab ⁴	HR = 0,53 (0,39; 0,71) ⁵ p< 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	Vemurafenib	RR = 0,44 (0,17; 1,12)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	HR = 0,46 (0,24; 0,90) p=0,0207 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Ipilimumab ⁴	HR = 0,53 (0,33; 0,86) p=0,0082 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
<p>CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DTIC = Dacarbazin; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; RR = relatives Risiko; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>1: Bei hochsignifikantem Ergebnis ($p < 0,01$): Beleg; bei signifikantem Ergebnis ($0,01 \leq p \leq 0,05$): Hinweis</p> <p>2: Klinischer Datenschnitt CA209-066: 27.05.2014, BRIM3: 30.12.2010, hierbei handelt es sich um die einzigen unverzerrten Datenschnitte</p> <p>3: Die 1-Jahresüberlebensraten, sowie der graphische Vergleich der Kaplan-Meier-Kurve geben einen Hinweis darauf, dass es auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen positiven Trend für Nivolumab gibt. Vergleiche mit späteren Datenschnitten der BRIM3-Studie (4. und 5. Datenschnitt) zeigen zudem einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Nivolumab gegenüber Vemurafenib.</p> <p>4: Die Ergebnisdarstellung bezieht sich aufgrund der vom G-BA definierten Teilpopulation auf BRAF-V600-Mutations-negative Patienten. Das Ausmaß der Ergebnisse für die gesamte Population, unabhängig vom BRAF-V600-Mutation-Status, ist jedoch vergleichbar, so dass die abgeleiteten Aussagen unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus gelten.</p> <p>5: Inzidenzraten > 5% in allen zu vergleichenden Gruppen</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Tumor	ja
A2	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Tumor	ja
A3	Vorbehandelte Patienten	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 verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

A1: Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist; Vergleich mit Vemurafenib

Im indirekten Vergleich werden valide und patientenrelevante Endpunkte betrachtet. Die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen wird dabei aus zwei Gründen als „Anhaltspunkt“ eingestuft: Zum einen führt die Verwendung eines adjustierten indirekten Vergleichs per se und trotz Einschlusses zweier qualitativ hochwertiger RCT (CA209-066 und BRIM3) der Evidenzstufe Ib zu einer eingeschränkten Ergebnissicherheit. Zum anderen liegt für die CA209-066 wegen der Studienpopulation BRAF-V600-Mutation-negativer Patienten ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Die vorhandene Evidenz gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass der BRAF-V600-Mutationsstatus ein Effektmodifikator der patientenrelevanten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte von Nivolumab bzw. des Brückenkomparators DTIC ist. Daher

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

qualifiziert sich der vorgelegte indirekte Vergleich für die Herleitung eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT Vemurafenib.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten im Vergleich zur ZVT Vemurafenib sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- Für den Endpunkte SUE gab es einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: RR = 0,40 (0,27; 0,60).
- Die erhebliche Reduktion von SUE bildet sich in einem numerisch hohen Rückgang von Therapieabbrüchen aufgrund von UE ab, der allerdings aufgrund der niedrigen Fallzahl keine Signifikanz erreicht: RR = 0,44 (0,17; 1,12)
- Für das Gesamtüberleben zeigen Vergleiche mit späteren Datenschnitten der BRIM3-Studie (4. und 5. Datenschnitt) einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Nivolumab gegenüber Vemurafenib, sogar dann, wenn bei Cross-over der BRIM3-Studie zensiert wurde. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die numerisch besseren 1-Jahres-Überlebensraten (73 % vs. 56 %) bei vergleichbaren Raten unter DTIC- (42 % vs. 46 %) sowie die rein graphische Zusammenschau der Kaplan-Meier-Kurven beider Studien.

Es gibt keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen bzw. geringeren oder größeren Schaden in den weiteren betrachteten Endpunkten. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigten sehr konsistente Ergebnisse zur Analyse der Gesamtpopulation, so dass die Herleitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation erfolgte.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

A2: Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist; Vergleich mit DTIC

Die in der Studie CA209-066 für therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten im Vergleich zu DTIC sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gab es einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,42 (95 %-KI: 0,30; 0,60), $p < 0,0001$ (Beleg). Dadurch wurde das Sterberisiko durch Nivolumab um 58 %

erheblich gegenüber DTIC gesenkt. Die mediane Überlebenszeit in der DTIC-Gruppe betrug 10,84 (95 %-KI: 9,33; 12,09) Monate und wurde in der Nivolumab-Gruppe im Beobachtungszeitraum von maximal 16,6 Monaten nicht erreicht, da zu diesem Zeitpunkt noch mehr als die Hälfte der Patienten am Leben war. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Nivolumab mit 72,9 % (95 % KI: 65,5; 78,9) erheblich über den 42,1% (95 % KI: 33,0; 50,9) des DTIC-Studienarms.

- Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab durch die Verbesserung der Verträglichkeit

Der signifikante Vorteil in der Verträglichkeit - vor allem der UE vom CTCAE Grad 3-4 und der SUE - begründet die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber DTIC. So reduziert Nivolumab insbesondere das Risiko des Auftretens eines UE vom CTCAE Grad 3-4 um 38 % (HR = 0,62 (95 %-KI: 0,45; 0,85), $p = 0,0032$) sowie um 40 % das eines schwerwiegenden UE (SUE) (HR = 0,60 (95 %-KI: 0,43; 0,84), $p = 0,0026$). Diese Verbesserung spiegelt sich beim Vergleich der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruch wegen UE wieder (HR = 0,46 (95 %-KI: 0,24; 0,90), $p = 0,0207$).

Der signifikante Vorteil für Nivolumab in der Gesamtschau der UE zeigt, dass die für Nivolumab spezifischen immunvermittelten UE (irUE) deutlich weniger häufig sind als die für DTIC spezifischen UE. Dass sie dennoch in mehreren Endpunkten (jegliche irUE, endokrine irUE, pulmonale irUE sowie irUE der Haut) unter Nivolumab signifikant häufiger auftraten, ist aufgrund des Wirkmechanismus erwartungsgemäß. Bei irUE vom CTCAE Grad 3-4, irSUE, Therapieabbrüchen wegen irUE sowie bei 4 der 7 irUE nach MedDRA-Kategorie besteht indes kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und DTIC. irUE sind zudem durch die in der Fachinformation empfohlenen Therapiealgorithmen im Allgemeinen gut zu behandeln. Eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens von Nivolumab durch die Verbesserung der Verträglichkeit ist daher nicht vorzunehmen.

- Hinsichtlich der Lebensqualität und der Morbidität kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden. In der graphischen Darstellung der Lebensqualität (EORTC QLQ-30 und EQ-5D) zeigt sich allerdings ein Trend zu einer Verbesserung zugunsten von Nivolumab.

Da es sich in der Gesamtschau der patientenrelevanten Überlegenheit von Nivolumab sowohl in Bezug auf die Mortalität als auch die Verträglichkeit um eine nachhaltige und gegenüber der ZVT DTIC bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt, ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für therapie-naive Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist.

Auch gegenüber Ipilimumab zeigt sich die patientenrelevante Überlegenheit von Nivolumab sowohl in Bezug auf die Verträglichkeit als auch auf die Mortalität. Die Überlegenheit in Bezug auf die Verträglichkeit zeigt sich in der Risikoreduktion für das Auftreten eines UE vom CTCAE Grad 3-4 um 42 % (HR = 0,58 (0,45; 0,76), $p < 0,0001$) sowie um 47 % für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schwerwiegende UE (SUE) (HR = 0,53 (0,39; 0,71), $p < 0,0001$). Diese Verbesserung spiegelt sich beim Vergleich der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruch wegen UE wider (HR = 0,53 (0,33; 0,86), $p = 0,0082$). Die Überlegenheit in Bezug auf die Mortalität zeigt sich in einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab für den Endpunkt PFS (HR = 0,52 (0,41; 0,66), $p < 0,0001$). Hinsichtlich der Lebensqualität und der Morbidität kann kein klinisch relevanter Zusatznutzen nachgewiesen werden. In der graphischen Darstellung der Lebensqualität (EORTC QLQ-30 und EQ-5D) zeigt sich allerdings eindeutig ein Trend zu einer Verbesserung zugunsten von Nivolumab.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Behandlungseffekt von Nivolumab unabhängig vom BRAF-V600 Status ist. Die Überlegenheit von Nivolumab sowohl gegenüber DTIC als auch gegenüber Ipilimumab besteht somit gleichermaßen für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem bzw. negativem Tumor.

A3: Vorbehandelte Patienten, Vergleich mit patientenindividueller Therapie

Die Wirksamkeit von Nivolumab in Monotherapie in der vorbehandelten Population ist durch die Ergebnisse der jeweiligen Studienarme mit Nivolumab von drei bereits publizierten Studien (CA209-003 und -004 der Phase 1, sowie CA209-037 der Phase 3) belegt.

Es liegt jedoch keine RCT in der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten vor, die geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten.

Als bestverfügbare Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten werden daher die Ergebnisse der Vergleiche A1 und A2-1 und A2-2 herangezogen, die die relevanten ZVT Vemurafenib, Dacarbazin und Ipilimumab abdecken. Tabelle 1-E fasst Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten gegenüber den bei vorbehandelten Patienten relevanten ZVT zusammen.

Tabelle 1-E: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten gegenüber den bei vorbehandelten Patienten relevanten ZVT

ZVT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Vemurafenib (A1)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
DTIC (A 2-1)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Ipilimumab (A 2-2)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
DTIC = Dacarbazin; ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie	

Die Übertragbarkeit des Zusatznutzens gegenüber der ZVT ist durch die hoch signifikanten patientenrelevanten Ergebnisse bei therapienaiven Patienten gerechtfertigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Denkbare Unterschiede in der Patientenpopulation im Vergleich zu therapienaiven Patienten gelten gleichermaßen für Nivolumab wie auch für die jeweilige ZVT. Es ist davon auszugehen, dass der deutliche Vorteil von Nivolumab gegenüber jeder der in Frage kommenden ZVT bei therapienaiven Patienten auch bei vorbehandelten Patienten erhalten bleibt. Das Ausmaß des Zusatznutzens bei vorbehandelten Patienten ist jedoch nicht formal quantifizierbar, da Unsicherheit besteht, ob die relativen Behandlungseffekte über Therapielinien hinweg konstant sind.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von therapienaiven auf vorbehandelte Patienten birgt zudem ein hohes Verzerrungspotential. Daher wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen im Vergleich zu patientenindividueller Therapie als 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 Zulassung umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom. Der Begriff „fortgeschritten“ beinhaltet sowohl eine therapeutische Komponente („nicht resezierbar“) als auch eine Komponente der Klassifizierung nach dem TNM-Schema („metastasiert“). Aus klinischer Sicht befinden sich alle Patienten im Stadium III (nachgewiesene Mikrometastasen) oder IV (nachgewiesene Fernmetastasen) in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Der Begriff „fortgeschrittenes Melanom“ umfasst demnach Patienten im Stadium III oder IV, die nicht mehr im Sinne eines kurativen Ansatzes R0-resezierbar sind.

Therapienaive Patienten (A1 und A2)

Die Zielpopulation der therapienaiven Patienten umfasst Patienten, die noch keine systemische Therapie im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, und somit:

- Patienten, bei denen in einem früheren Stadium der Erkrankung (Stadium I oder II) bereits eine Behandlung des Melanoms erfolgte, bei denen die Erkrankung jedoch zwischenzeitlich fortgeschritten ist und das fortgeschrittene Stadium III oder IV erreicht hat.
- Patienten, die bei der Erstdiagnose des Melanoms bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sind.

Die Zielpopulation der therapienaiven Patienten wird anhand des BRAF-V600-Mutationsstatus unterteilt; ca. 46 % der Melanome weisen gemäß G-BA Spruchpraxis eine BRAF-Mutation auf. Die Mutation ist zur Festlegung der Therapie bzw. einer möglichen Therapiesequenz von klinischer Bedeutung, da spezifische BRAF-Inhibitoren als Therapieoption zur Verfügung stehen. Für Nivolumab ist aufgrund seines Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifizierer keine Interaktion mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-Mutation nachgewiesen und auch nicht zu erwarten.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierVorbehandelte Patienten (A3)

Die Zielpopulation der vorbehandelten Patienten umfasst Patienten, bei denen bereits mindestens eine systemische antineoplastische Therapie im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms durchgeführt wurde und für die eine weitere antineoplastische Therapie indiziert ist.

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)

Vor Zulassung der neuen Substanzen ab 2011 hatten Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine sehr schlechte Prognose: Das 1-Jahresüberleben lag bei etwa 25 %. Zugelassene Substanzen, die einen Nachweis auf ein verbessertes Überleben gezeigt hatten, waren nicht verfügbar. Patienten wurde primär der Einschluss in klinische Studien empfohlen.

Bereits die Zulassung von Ipilimumab hat die Behandlung des malignen Melanoms nachhaltig verändert und gab Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erstmalig die Chance auf Langzeitüberleben. Zudem stehen inzwischen zielgerichtete BRAF-Inhibitoren zur Verfügung, allerdings ausschließlich für Patienten mit entsprechender BRAF-Mutation; bei über der Hälfte der Patienten mit Melanom stellen sie keine Therapieoption dar.

Für viele Patienten konnte dennoch kein lang anhaltendes Therapieansprechen und Langzeitüberleben erreicht werden. Zudem fehlen für Patienten, die nach einer Therapie bzw. Therapiesequenz mit den neuen Substanzen einen Progress haben, weitere lebensverlängernde Therapieoptionen.

Durch die Einführung von Nivolumab kann diese medizinische Lücke sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus weiter verkleinert werden. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens und die geringere Nebenwirkungsrate gegenüber DTIC bzw. des progressionsfreien Überlebens und die geringere Nebenwirkungsrate gegenüber Ipilimumab bei therapienaiven Patienten stellen eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung dar.

Aufgrund der Studienergebnisse bei therapienaiven Patienten in Verbindung mit dem unabhängig vom BRAF-Status zugelassenen Anwendungsgebiets wird erwartet, dass Nivolumab als bevorzugte Erstlinientherapie Einsatz finden wird, während die bislang zugelassenen Therapieoptionen vorwiegend in nachgelagerten Therapielinien verordnet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Tumor	700 – 838
A2	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Tumor	822 – 984
A3	Vorbehandelte Patienten	951 – 1501

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			
A1	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Tumor	Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Beträchtlich	700 – 838
A2	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Tumor	Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Erheblich	822 – 984
A3	Vorbehandelte Patienten	Vorbehandelte Patienten	Nicht quantifizierbar	951 – 1501
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 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 für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A1	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Tumor	108.311,32 (106.465,32 + 1846,00)	75.817.924,00 bis 90.764.886,16
A2	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Tumor	108.311,32 (106.465,32 + 1846,00)	89.031.905,04 bis 106.578.338,88
A3	Vorbehandelte Patienten	108.311,32 (106.465,32 + 1846,00)	103.004.065,32 bis 162.575.291,32

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
267.853.894,36 bis 359.918.516,36

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A1	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Tumor	Therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	108.311,32 (106.465,32 + 1846,00)	75.817.924,00 bis 90.764.886,16
A2	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Tumor	Therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	108.311,32 (106.465,32 + 1846,00)	89.031.905,04 bis 106.578.338,88
A3	Vorbehandelte Patienten	Vorbehandelte Patienten	108.311,32 (106.465,32 + 1846,00)	103.004.065,32 bis 162.575.291,32

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
267.853.894,36 bis 359.918.516,36

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV 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 1-15: Jahrestherapiekosten 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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A1	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Tumor	Vemurafenib	Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	93.108,37 (93.108,37 + 0)	65.175.859,00 bis 78.024.814,06
A2	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Tumor	Dacarbazin	Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	5317,07 (3940,07 + 1377,00) bis 5821,14 (4444,14 + 1377,00)	4.370.631,54 bis 5.728.001,76
A2	Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Tumor	Ipilimumab	Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	74.281,52 (73.997,52 + 284,00)	61.059.409,44 bis 73.093.015,68
A3	Vorbehandelte Patienten	Vemurafenib	Vorbehandelte Patienten	93.108,37 (93.108,37 + 0)	40.688.357,69 bis 64.244.775,30
A3	Vorbehandelte Patienten	Dacarbazin	Vorbehandelte Patienten	5317,07 (3940,07 + 1377,00) bis 5821,14 (4444,14 + 1377,00)	5.056.533,57 bis 8.737.531,14
A3	Vorbehandelte Patienten	Ipilimumab	Vorbehandelte Patienten	74.281,52 (73.997,52 + 284,00)	70.641.725,52 bis 111.496.561,52

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 durch geschultes Personal und unter Einhaltung besonderer Anforderungen an die Infrastruktur (insbesondere die aseptische Durchführung) erfolgen.

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 das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort verwendet werden, eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch wurde bei Lagertemperaturen von 2° C bis 8° C nachgewiesen.

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 Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben.

Für Kinder- und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen, okulärem Melanom, Autoimmunerkrankung 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

- Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.
- Die Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an 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.