

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Nivolumab BMS)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.08.2015

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	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

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	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-017.....	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BSC	Best-Supportive-Care
BMS	Bristol-Myers Squibb
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IgG4	Immunglobulin G4
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irUE	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visuelle Analogskala (Visuel Analogue Scale)
vs.	Versus
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) 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:	Nivolumab BMS
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-Modifizierer 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 hochspezifischer 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 oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen sind Docetaxel und weitere Zytostatika zugelassen. Sie hemmen unspezifisch das Zellwachstum und zielen direkt auf die Tumorzellen. Zudem ist Erlotinib zugelassen. Weiterhin sind zielgerichtete Therapien wie Afatinib, Ceritinib, Crizotinib und Gefitinib unabhängig von der Histologie zugelassen und wirken spezifisch auf die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tumorzellen sofern eine entsprechende Treibermutation (EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation) vorliegt. Diese Treibermutationen sind bei Patienten mit einem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie i.d.R. nicht nachweisbar. Nivolumab hingegen verstärkt über den Schutz der T-Zellen bzw. die Mobilisierung des Immunsystems die antitumorale Immunreaktion des Körpers und unterstützt auf diesem Weg den Angriff 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
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20.07.2015	B
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)

Tabelle 1-6: 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.	19.06.2015

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	
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-geeignete Patienten</i>	Docetaxel
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-ungeeignete Patienten</i>	Best-Supportive-Care (BSC)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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

Am 13.11.2014 und am 10.07.2015 haben Beratungsgespräche (Beratungsanforderung 2014-B-095 und 2015-B-063) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) stattgefunden. Es wurden folgende ZVT bestimmt:

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie:

- Docetaxel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als weitere Teilpopulation hat der G-BA jene Patienten definiert, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Für diese Gruppe ist die ZVT:

- Best-Supportive-Care (BSC)

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Zur Definition von BSC führt der G-BA weiter aus, dass dies insbesondere auf Patienten zutrifft, „für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht in Frage kommt (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).“

Bristol-Myers Squibb (BMS) folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT, merkt allerdings an, dass die Aufteilung in Docetaxel-geeignete und Docetaxel-ungeeignete Patienten aus den Einschränkungen für die momentan zur Verfügung stehende Therapieoption Docetaxel resultiert und damit nicht zwingend auf die Therapie mit Nivolumab übertragbar ist. BMS geht davon aus, dass Nivolumab aufgrund der Effektivität und der Verträglichkeit auch bei einem Teil der Patienten eingesetzt werden kann, die für Docetaxel nicht mehr geeignet 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)

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel wurde in der Studie CA209-017 mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) nachgewiesen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-017

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 0,59 (0,44; 0,79) p = 0,0002 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 9,2 vs. 6,0 1-Jahres-Überlebensraten: 42 % vs. 24 % Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer LCSS (Morbidität)		
<p>Fatigue: MMRM-Analyse statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab / Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch nicht signifikant.</p> <p>Appetitlosigkeit: MMRM-Analyse statistisch nicht signifikant / Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab.</p> <p>Alle anderen Skalen: Kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab.</p>		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität LCSS		
Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	<p>Hauptanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 10,7 (2,0; 19,4) p = 0,016</p> <p>Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,58 (0,39; 0,85) p = 0,006</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Alle anderen Skalen: MMRM-Analyse statistisch nicht signifikant / Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der generischen Lebensqualität EQ-5D		
MMRM-Analyse statistisch nicht signifikant / Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) für den EQ-5D-Index-Wert und EQ-5D-VAS statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Jegliches UE	HR = 0,64 (0,50; 0,84) p = 0,0008 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
UE Grad 3-4	HR = 0,25 (0,17; 0,36) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,51 (0,36; 0,74) ⁽¹⁾ p = 0,0003 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,31 (0,16; 0,62) ⁽¹⁾ p = 0,0005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>(1) Inzidenzraten > 5 % in allen zu vergleichenden Gruppen.</p>		

Docetaxel-ungeeignete Patienten

Der G-BA hat eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, bei denen eine Therapie mit Docetaxel nicht mehr angezeigt ist (nachfolgend Docetaxel-ungeeignete Patienten genannt). Dies sind gemäß G-BA v.a. Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand definiert als ECOG Performance Status 4, 3 und ggf. 2. Für diese Teilpopulation bestimmte der G-BA BSC als ZVT.

Bisher wurde Nivolumab nicht in kontrollierten Studien mit BSC in Docetaxel-ungeeigneten Patienten verglichen. Jedoch können nach Ansicht von BMS die Ergebnisse bei Docetaxel-geeigneten Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden (siehe Tabelle 1-A). In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-geeignete Patienten</i>	ja
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-ungeeignete Patienten</i>	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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)

Die in der Studie CA209-017 für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei diesen Patienten im Vergleich zu Docetaxel 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. Docetaxel: 0,59 (95 %-KI: 0,44; 0,79), $p = 0,0002$ (Beleg). Dadurch wurde das Sterberisiko durch Nivolumab erheblich, und zwar um 41 % gegenüber Docetaxel gesenkt. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Nivolumab-Gruppe 9,23 Monate (95 %-KI: 7,33; 13,27) und war somit 3,22 Monate

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

länger als in der Docetaxel-Gruppe (6,01 Monate (95 %-KI: 5,13; 7,33)). Die 1-Jahres-Überlebensrate für Nivolumab stellte mit 42,1 % (95 %-KI: 33,7; 50,3) nahezu eine Verdoppelung dar, verglichen mit 23,7 % (95 %-KI: 16,9; 31,1) in der Docetaxel-Gruppe. Diese Daten sind vor dem Hintergrund zu bewerten, dass bisher keine andere Prüfsubstanz in einer RCT im Plattenepithelkarzinom einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber Docetaxel zeigen konnte (siehe hierzu Abschnitt 3.2.2 von Modul 3). Zusätzlich ist gemäß IQWiG der erhebliche Zusatznutzen bei dem Endpunkt Gesamtüberleben gerechtfertigt, wenn die obere Grenze des Konfidenzintervalls für das Hazard Ratio kleiner als 0,85 ist – dies ist hier der Fall.

▪ Zusatznutzen von Nivolumab bei der Morbidität gemäß LCSS nicht nachgewiesen

Hinsichtlich der Morbidität gemäß Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) konnte kein Zusatznutzen nachgewiesen werden. In der Hauptanalyse zeigte sich für Fatigue und in der Sensitivitätsanalyse zeigte sich für Appetitlosigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab. Zudem profitierten Patienten, die unter ihrer Nivolumab-Therapie blieben, von einer stetigen Verbesserung ihrer Morbidität gemäß dem Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome über die Zeit.

▪ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS

Für die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS zeigte sich in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Die adjustierte mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen lag bei 10,7, bei sehr ähnlichen Werten zu Studienbeginn (61,5 in der Nivolumab-Gruppe versus 62,5 in der Docetaxel-Gruppe). Nivolumab verbesserte demnach, bezogen auf den Wert zu Studienbeginn, die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität im Mittel um mehr als 17 %-Punkte deutlich stärker als Docetaxel. In der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich eine statistisch hoch signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 42 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel [HR = 0,58 (95 %-KI: 0,39; 0,85), p = 0,006]. In der Nivolumab-Gruppe dauerte es im Median 5,6 Monate länger als unter Docetaxel bis eine Verschlechterung der Lebensqualität auftrat. Dieser ausgeprägte Effekt in der Sensitivitätsanalyse bestätigt die klinische Relevanz der statistisch signifikanten Hauptanalyse und ist die Basis für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Auch in anderen Skalen des LCSS und EQ-5D zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab in der Sensitivitätsanalyse (siehe Tabelle 1-A). Darüber hinaus profitierten Patienten, die unter ihrer Nivolumab-Therapie blieben, von einer stetigen Verbesserung ihrer Lebensqualität gemäß dem Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems und von einer Verbesserung ihrer Lebensqualität gemäß EQ-5D-VAS über die Zeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Belege (UE Grad 3-4, schwerwiegende UE) bzw. Hinweis (Therapieabbruch wegen UE) für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen

Bei den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse (UE) bis 30 Tage nach Behandlungsende gab es durchweg eine hoch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zur Docetaxel-Gruppe. Nivolumab senkte das Risiko für das Auftreten eines UE um 36 % für jegliche UE und um 49 % bis 75 % in den anderen UE-Kategorien gegenüber Docetaxel (siehe Tabelle 1-A). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 bzw. eines schwerwiegenden UE (SUE) war in der Nivolumab-Gruppe 9,23 Monate bzw. 6,64 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe: Nivolumab vs. Docetaxel für UE Grad 3-4: 9,56 vs. 0,33 Monate; für SUE: 8,61 vs. 1,97 Monate.

Nivolumab ist in den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Lebensqualität und Verträglichkeit der ZVT Docetaxel nachhaltig überlegen. Dies bedeutet einen erheblichen klinisch relevanten Nutzen für eine breite Patientenpopulation, für die seit Inverkehrbringung von Docetaxel keine verbesserte Therapieoption verfügbar ist. Der gezeigte Vorteil beim Gesamtüberleben, bei der Verträglichkeit und bei der Lebensqualität wird noch durch weitere, in der Onkologie akzeptierte und relevante Ergebnisse unterstützt. So konnte Nivolumab auch bei dem progressionsfreien Überleben [HR = 0,62 (95 %-KI: 0,47; 0,81)] und der Ansprechrate (20 % vs. 9 %) eine erhebliche Verbesserung gegenüber Docetaxel zeigen. Da für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Nachteil oder ein Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel nachgewiesen wurde, ist die höchste Nutzenkategorie bei Nivolumab gerechtfertigt.

In der Gesamtschau ergibt sich somit für Nivolumab gegenüber Docetaxel ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie.

Docetaxel-ungeeignete Patienten

Der G-BA hat eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, bei denen eine Therapie mit Docetaxel nicht mehr angezeigt ist. Dies sind gemäß G-BA v.a. Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand definiert als ECOG Performance Status 4, 3 und ggf. 2. Für diese Teilpopulation bestimmte der G-BA BSC als ZVT.

Die Aufteilung des G-BA in Docetaxel-geeignete und Docetaxel-ungeeignete Patienten resultiert nach unserem Verständnis aus dem spezifischen Verträglichkeitsprofil der Therapieoption Docetaxel. Insbesondere Toxizitäten und der Allgemeinzustand der Patienten limitieren den Einsatz von Docetaxel. Desweiteren wird von einigen Patienten eine weitere Chemotherapie abgelehnt. Für diese Patienten kamen bislang lediglich palliative Maßnahmen im Sinne von BSC in Frage.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es ist allerdings nicht davon auszugehen, dass diese an Docetaxel ausgerichtete Differenzierung auf eine Therapie mit Nivolumab übertragbar ist. Entscheidend ist vielmehr, ob Docetaxel-ungeeignete Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen. Der Einsatz in dieser Patientenpopulation kann v.a. aufgrund des deutlich günstiger zu bewertenden Nebenwirkungsprofils von Nivolumab möglich und sinnvoll sein. Docetaxel-ungeeignete Patienten, für die generell keine weiteren antineoplastischen Therapien angezeigt sind, z.B. aufgrund eines ausgesprochen schlechten Allgemeinzustands, werden auch weiterhin nur mit BSC versorgt werden können.

Bisher wurde Nivolumab nicht in kontrollierten Studien mit BSC in Docetaxel-ungeeigneten Patienten verglichen. Jedoch können nach Ansicht von BMS die Ergebnisse bei Docetaxel-geeigneten Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Die Übertragbarkeit ist v.a. durch die großen, statistisch hoch signifikanten Effekte von Nivolumab gerechtfertigt. So wurde der medizinische Zusatznutzen gegenüber Docetaxel für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV bei Docetaxel-geeigneten Patienten nachgewiesen (siehe Tabelle 1-A).

Derzeit gibt es zwei aktiv rekrutierende Studien für Patienten mit einem NSCLC, in die auch Patienten mit einem ECOG Performance Status 2 eingeschlossen werden können: CA209-153 und CA209-171 mit Nivolumab in allen Behandlungsarmen. Dass die Übertragbarkeit zulässig ist, wird in vorläufigen Ergebnissen der Studie CA209-153 aufgezeigt. In dieser Studie werden alle Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger systemischer Therapie und ECOG Performance Status 0-2 mit Nivolumab behandelt. Die mediane Beobachtungszeit beim 1. Datenschnitt vom 31.12.2014 betrug 10,4 Wochen. Die Wirksamkeit von Nivolumab, definiert als Ansprechen auf die Therapie, war in der Subgruppe ECOG Performance Status 2 ähnlich zu der Wirksamkeit in der Subgruppe ECOG Performance Status 0-1. Auch die Verträglichkeit gemessen an Arzneimittelnebenwirkungen, die in einem kausalen Zusammenhang mit Nivolumab stehen, war vergleichbar für beide Subgruppen.

Diese Daten geben erste Hinweise, dass Patienten unabhängig von ihrem ECOG Performance Status von Nivolumab in ähnlicher Weise profitieren, und unterstützen eine Übertragbarkeit der Effekte auf Docetaxel-ungeeignete Patienten. Dieses Vorgehen erscheint BMS umso mehr gerechtfertigt, da für diese Patienten keine aktive Therapieoption zur Verfügung steht, sondern lediglich palliative Ansätze im Sinne von BSC.

Der in den Docetaxel-geeigneten Patienten gefundene relative Behandlungseffekt beim Überleben zugunsten von Nivolumab stellt eine untere Grenze des zu erwartenden relativen Behandlungseffekts von Nivolumab gegenüber BSC dar, da unter BSC primär keine Überlebenszeitverlängerung zu erwarten ist bzw. die Shepherd-Studie bereits zeigte, dass BSC im Vergleich zu Docetaxel in Bezug auf die Überlebenszeitverlängerung unterlegen ist. Die erhebliche Überlegenheit in der Verträglichkeit und der deutliche Vorteil bei der Lebensqualität von Nivolumab gegenüber Docetaxel können jedoch nur unter Vorbehalt auf die Situation mit BSC übertragen werden, da BSC im Gegensatz zu Docetaxel keine aktive

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung mit entsprechenden Nebenwirkungen darstellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber BSC in Bezug auf Verträglichkeit und Lebensqualität bleibt daher unklar.

Deutlich bleiben der große Überlebensvorteil bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil und somit die Verfügbarkeit einer Therapie für Patienten, die bisher keine aktive Therapie erhalten konnten.

In der Gesamtschau ergibt sich daher für Nivolumab gegenüber BSC im fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit plattenepithelialer Histologie basierend auf dem erheblichen Überlebensvorteil von Nivolumab gegenüber Docetaxel in der Übertragung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials durch die Übertragung der Ergebnisse wird die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie. Es handelt sich hierbei um Patienten mit NSCLC, die sich im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten als Erstlinienchemotherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder dem Auftreten von Toxizitäten empfohlen. Für diese Population hat der G-BA Docetaxel als ZVT definiert.

Als weitere Teilpopulation hat der G-BA jene Patienten definiert, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Die Aufteilung des G-BA in Docetaxel-geeignete und Docetaxel-ungeeignete Patienten resultiert nach unserem Verständnis aus dem spezifischen Verträglichkeitsprofil der Therapieoption Docetaxel. Insbesondere Toxizitäten und der Allgemeinzustand der Patienten limitieren den Einsatz von Docetaxel. Desweiteren wird von einigen Patienten eine weitere Chemotherapie abgelehnt. Für diese Patienten kamen bislang lediglich palliative Maßnahmen im Sinne von BSC in Frage.

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

Das Lungenkarzinom gehört zu den Krebserkrankungen mit sehr ungünstiger Prognose. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen erreicht nur 19 % und ist bei Männern mit 14 % noch geringer. Die schlechte Prognose des Lungenkarzinoms resultiert auch daraus, dass die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diagnose oft erst dann gestellt wird, wenn die Erkrankung bereits ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium erreicht hat. So wurden rund 75 % aller nichtkleinzelligen Lungenkarzinome, die 80 % der Lungenkarzinome ausmachen, erst in den Stadien III oder IV diagnostiziert. Patienten, die in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des NSCLC diagnostiziert werden, haben eine deutlich schlechtere Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag im Stadium IV nur bei 2,9 %, im Stadium I dagegen bei 66,9 %.

Das NSCLC lässt sich histologisch in das Plattenepithelkarzinom (35 %) und das Nicht-Plattenepithelkarzinom (65 %) aufteilen. Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom gibt es weniger Behandlungsoptionen als für Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, da einige Substanzen bei plattenepithelialer Histologie nicht zugelassen sind bzw. zielgerichtete Therapien nicht indiziert sind, da bestimmte Mutationen im Plattenepithelkarzinom nur selten vorkommen.

Vor dem Hintergrund der schlechten Prognose und den wenigen Therapieoptionen besteht ein hoher medizinischer Bedarf an innovativen Therapien für diese Patienten. Die Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und bei Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität stellen in diesem Anwendungsgebiet wichtige Forderungen an die Behandlung dar. Nivolumab kann diesen hohen klinischen Bedarf in dieser Population erfüllen, da es nachweislich zu einer erheblichen Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte führt.

Docetaxel-ungeeignete Patienten

Es ist nicht davon auszugehen, dass die an Docetaxel ausgerichtete Differenzierung auf eine Therapie mit Nivolumab übertragbar ist. Entscheidend ist vielmehr, ob Docetaxel-ungeeignete Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen. Der Einsatz in dieser Patientenpopulation kann v.a. aufgrund des deutlich günstiger zu bewertenden Nebenwirkungsprofils von Nivolumab möglich und sinnvoll sein. Docetaxel-ungeeignete Patienten, für die generell keine weiteren antineoplastischen Therapien angezeigt sind, z.B. aufgrund eines ausgesprochen schlechten Allgemeinzustands, werden auch weiterhin nur mit BSC versorgt werden können.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-geeignete Patienten</i>	3.689 - 5.245
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-ungeeignete Patienten</i>	542 - 771
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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			
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Docetaxel-geeignete Patienten	Erheblich	3.689 - 5.245
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Docetaxel-ungeeignete Patienten	Nicht quantifizierbar	542 - 771

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC= Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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		
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-geeignete Patienten</i>	108.311,32 (106.465,32 + 1.846,00)	399.560.459,50 - 568.092.873,40
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Docetaxel-ungeeignete Patienten</i>	108.311,32 (106.465,32 + 1.846,00)	58.704.735,44 - 83.508.027,72
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC= Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
458.265.194,94 - 651.600.901,12

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			
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Docetaxel-geeignete Patienten	108.311,32 (106.465,32 + 1.846,00)	399.560.459,50 - 568.092.873,40
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Docetaxel-ungeeignete Patienten	108.311,32 (106.465,32 + 1.846,00)	58.704.735,44 - 83.508.027,72

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
458.265.194,94 - 651.600.901,12

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				
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Docetaxel	Docetaxel-geeignete Patienten	24.088,08 (22.596,40 + 1.377,00 + 114,68)	88.860.927,12 - 126.341.979,60
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	BSC	Docetaxel-ungeeignete Patienten	0 - 26.443,62	0 - 20.388.028,38

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

BSC = Best-Supportive-Care; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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, Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung 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. BMS 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.