

**Nivolumab** (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression  $\geq 1$  %, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie)

Beschluss vom: 20. Oktober 2022  
In Kraft getreten am: 20. Oktober 2022  
BAnz AT 06.12.2022 B5

gültig bis: unbefristet

**Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. April 2022):**

Opdivo ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen indiziert.

**Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  %; Erstlinientherapie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie   | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung  |
|---|---|--|
| Mortalität  | ↑↑                                      | Vorteil im Gesamtüberleben.  |
| Morbidität  | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.   |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität  | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.   |
| Nebenwirkungen  | ↓                                       | Nachteil für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail Vorteile in spezifischen UE. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |   |  |

### Studie CheckMate 648: Nivolumab + Ipilimumab vs. **Nivolumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil vs. Cisplatin + 5-Fluorouracil**

Studiendesign: RCT, offen, laufend, dreiarmlig

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Datenschnitt: 23.08.2021

### Mortalität

| Endpunkt               | Nivolumab +<br>Cisplatin + 5-Fluorouracil |  | Cisplatin + 5-Fluorouracil |  | Intervention vs.<br>Kontrolle   |
|------------------------|---|--|----------------------------|--|---|
|                        | N   | Mediane<br>Überlebenszeit in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N                          | Mediane<br>Überlebenszeit in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup><br>Absolute<br>Differenz (AD) <sup>b</sup> |
| <b>Gesamtüberleben</b> |   |  |                            |  |   |
|                        | 158                                       | 15,05<br>[11,9; 18,6]<br>118 (74,7)  | 157                        | 9,07<br>[7,7; 10,0]<br>130 (82,8)  | 0,59<br>[0,46; 0,76]<br>< 0,001<br>AD = + 5,98 Monate                                       |

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-54) und dem Addendum (A22-98), sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

| Endpunkt  | Nivolumab +<br>Cisplatin + 5-Fluorouracil |   | Cisplatin + 5-Fluorouracil |   | Intervention vs.<br>Kontrolle   |
|---|---|---|----------------------------|---|---|
|   | N   | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N                          | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup><br>Absolute<br>Differenz (AD) <sup>b</sup> |
| <b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c</sup></b>   |   |   |                            |   |   |
|   | 158                                       | 6,83<br>[5,65; 8,28]<br>143 (90,5)  | 157                        | 4,44<br>[2,96; 5,78]<br>143 (91,1)  | 0,68<br>[0,53; 0,85]<br>0,0009<br>AD = + 2,39 Monate  |
| <b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung<sup>d</sup></b> |   |   |                            |   |   |
| ≥ 15 Punkte   | 155                                       | 11,43<br>[7,6; 18,27]<br>65 (41,9)  | 143                        | 8,25<br>[5,0; 12,9]<br>59 (41,3)  | 0,72<br>[0,50; 1,04]<br>0,165   |

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt  | Nivolumab +<br>Cisplatin + 5-Fluorouracil |   | Cisplatin + 5-Fluorouracil |   | Intervention vs.<br>Kontrolle       |
|---|---|---|----------------------------|---|-------------------------------------|
|   | N   | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N                          | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
| <b>FACT-E - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b> |   |   |                            |   |                                     |
| ≥ 27 Punkte <sup>e</sup>                                  | 152                                       | n. e.<br>38 (25,0)  | 140                        | n. e.<br>[8,5; n. b.]<br>36 (25,7)  | 0,72<br>[0,45; 1,14]<br>0,202       |
| FACT-G <sup>f</sup><br>(ergänzend<br>dargestellt)         | 153                                       | n. e.<br>[12,6; n. b.]<br>47 (30,7)   | 140                        | 15,67<br>[8,5; n. b.]<br>40 (28,6)  | 0,78<br>[0,50; 1,20]<br>0,227       |
| PWB<br>(körper-<br>liches Wohl-<br>befinden) <sup>f</sup> | 155                                       | 6,97<br>[4,0; 7,7]<br>86 (55,5)   | 141                        | 4,30<br>[2,8; 5,7]<br>73 (51,8)   | 0,85<br>[0,62; 1,17]<br>0,252       |

(Fortsetzung)

|   |     |                                     |     |                                    |                               |
|---|-----|-------------------------------------|-----|------------------------------------|-------------------------------|
| SWB<br>(soziales Wohlbefinden) <sup>f</sup>     | 155 | 16,8<br>[10,7; n. b.]<br>55 (35,5)  | 141 | 9,63<br>[6,7; n. b.]<br>47 (33,3)  | 0,67<br>[0,44; 1,00]<br>0,190 |
| EWB<br>(emotionales Wohlbefinden) <sup>f</sup>  | 154 | 20,76<br>[7,0; n. b.]<br>62 (40,3)  | 141 | 13,60<br>[9,0; n. b.]<br>43 (30,5) | 1,16<br>[0,78; 1,72]<br>0,628 |
| FWB<br>(funktionales Wohlbefinden) <sup>f</sup> | 153 | 7,72<br>[5,6; 12,6]<br>74 (48,4)    | 140 | 9,53<br>[4,2; 15,7]<br>60 (42,9)   | 0,82<br>[0,58; 1,17]<br>0,548 |
| ECS <sup>f</sup><br>(ergänzend dargestellt)     | 154 | 32,26<br>[19,8; n. b.]<br>44 (28,6) | 142 | 14,42<br>[7,1; 20,5]<br>51 (35,9)  | 0,49<br>[0,32; 0,75]<br>0,003 |

### Nebenwirkungen

| Endpunkt  | Nivolumab +<br>Cisplatin + 5-Fluorouracil |   | Cisplatin + 5-Fluorouracil |   | Intervention vs.<br>Kontrolle   |
|---|---|---|----------------------------|---|---|
|   | N   | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N                          | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup><br>Absolute<br>Differenz (AD) <sup>b</sup> |
| <b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)<sup>g</sup></b> |   |   |                            |   |   |
|   | 155                                       | 0,10<br>[0,07; 0,1]<br>155 (100,0)  | 145                        | 0,10<br>[0,07; 0,1]<br>144 (99,3)   | -   |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>g</sup></b>           |   |   |                            |   |   |
|   | 155                                       | 6,05<br>[4,3; 8,0]<br>98 (63,2)   | 145                        | 6,41<br>[4,4; 8,2]<br>77 (53,1)   | 0,94<br>[0,69; 1,27]<br>0,678   |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>g</sup></b>       |   |   |                            |   |   |
|   | 155                                       | 2,79<br>[1,9; 3,7]<br>122 (78,7)  | 145                        | 2,99<br>[2,0; 3,8]<br>108 (74,5)  | 0,92<br>[0,71; 1,20]<br>0,534   |

(Fortsetzung)

| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>g,h</sup>   |     |                                  |     |                                      |   |
|--|-----|----------------------------------|-----|--------------------------------------|---|
|  | 155 | 9,43<br>[7,1; 15,2]<br>71 (45,8) | 145 | 14,23<br>[10,1; n.b.]<br>31,0 (21,4) | 1,74<br>[1,13; 2,67]<br>0,011<br>AD = - 4,80 Monate |
| <b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>   |     |                                  |     |                                      |   |
| immunvermittelte UE (ergänzend dargestellt) <sup>i</sup>   |     |                                  |     |                                      |   |
|  | 155 | 1,41<br>[1,1; 2,3]<br>121 (78,1) | 145 | 5,55<br>[3,7; 6,4]<br>79 (54,5)      | -   |
| immunvermittelte SUE <sup>i</sup>  |     |                                  |     |                                      |   |
|  | 155 | n. e.<br>20 (12,9)               | 145 | n. e.<br>7 (4,8)                     | 2,11<br>[0,88; 5,07]<br>0,088                       |
| immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>i</sup>  |     |                                  |     |                                      |   |
|  | 155 | n. e.<br>28 (18,1)               | 145 | n. e.<br>11 (7,6)                    | 1,92<br>[0,94; 3,90]<br>0,067                       |
| weitere spezifische UE   |     |                                  |     |                                      |   |
| Erbrechen (PT, schwere UE, (CTCAE-Grad ≥ 3)  | 155 | n. e.<br>2 (1,3)                 | 145 | n. e.<br>8 (5,5)                     | 0,2<br>[0,04; 0,95]<br>0,025                        |
| Pneumonie (CTCAE-Grad ≥ 3)   | 155 | n. e.<br>7 (4,5)                 | 145 | n. e.<br>11 (7,6)                    | 0,38<br>[0,14; 1,03]<br>0,048 <sup>j</sup>          |
| <p>a. Hazard Ratio und Konfidenzintervall aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl der Organe mit Metastasen (<math>\leq 1</math>, <math>\geq 2</math>) gemäß IRT</p> <p>b. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>c. Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 45) vom 29. April 2022</p> <p>d. Eine Abnahme des Scores für die EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite EQ-5D VAS: 0 bis 10).</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores für den FACT-E um <math>\geq 27</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 176).</p> <p>f. Dargestellt ist ein Abnahme des Scores FACT-G um <math>\geq 17</math> Punkte, der Scores PWB, SWB, FWB und FACT-G7 um <math>\geq 5</math> Punkte, des Scores EWB um <math>\geq 4</math> Punkte und des Scores ECS um <math>\geq 11</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite FATC-G: 0 bis 108; PWB, SWB, FWB, FACT-G7: 0 bis 28; EWB: 0 bis 24; ECS: 0 bis 68).</p> <p>g. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht-spezifizierte Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])“</p> <p>h. Abbruch mindestens 1 Komponente</p> <p>i. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten, spezifischen MedDRA PT-Sammlung („select-UE“)</p> <p>j. Diskrepanz zwischen p-Wert und Konfidenzintervall aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>Verwendete Abkürzungen:<br/>AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-E = Functional Assessment of Cancer</p> |     |                                  |     |                                      |   |

Therapy – Esophageal; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

## **2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 920 – 1 580 Patientinnen und Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. September 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

#### 4. Therapiekosten

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ; Erstlinientherapie

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

##### Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie                                | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                            |   |
| Nivolumab in Kombination mit Cisplatin + 5-Fluorouracil |   |
| Nivolumab   | 75 925,72 € - 76 217,74 €                   |
| Cisplatin   | 1 706,51 € - 2 284,10 €                     |
| 5-Fluorouracil  | 1 878,50 € - 2 514,30 €                     |
| Gesamt  | 79 510,73 € - 81 016,14 €                   |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen                    | 242,72 € - 416,67 €                         |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:                         |   |
| Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil             |   |
| Cisplatin   | 1 706,51 € - 2 284,10 €                     |
| 5-Fluorouracil  | 1 878,50 € - 2 514,30 €                     |
| Gesamt  | 3 585,01 € - 4 798,40 €                     |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen                    | 242,72 € - 416,67 €                         |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

##### Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie                                | Art der Leistung  | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr |
|---|---|-----------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                             |   |                 |                |                                     |                                     |
| Nivolumab in Kombination mit Cisplatin + 5-Fluorouracil |   |                 |                |                                     |                                     |
| Nivolumab (Zyklus alle 14 Tage)                         | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 €            | 1              | 26,1                                | 1 853,10 €                          |
| Nivolumab   | Zuschlag für die Herstellung einer  | 71 €            | 1              | 13                                  | 923,00 €                            |

|   |   |      |   |           |                         |
|---|---|------|---|-----------|-------------------------|
| (Zyklus alle 28 Tage)                       | parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern                                |      |   |           |                         |
| Cisplatin                                   | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 13 - 17,4 | 1 053,00 € - 1 409,40 € |
| 5-Fluorouracil                              | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 65 - 87   | 5 265,00 € - 7 047,40 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie              |   |      |   |           |                         |
| Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil |   |      |   |           |                         |
| Cisplatin                                   | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 13 - 17,4 | 1 053,00 € - 1 409,40 € |
| 5-Fluorouracil                              | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 5 | 65 - 87   | 5 265,00 € - 7 047,40 € |