

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 1 H**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.06.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>6</b>
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 .....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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).....	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene gepoolt aus den Studien CA209-275 und CA209-032 vs. Vinflunin.....	17
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Bewertungen zum Zusatznutzens über die Endpunkte .....	21
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BSC	Best-Supportive-Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IgG4	Immunglobulin G4
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
NA	nicht anwendbar bzw. nicht berechenbar
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SmPC	Summary of Product Characteristics
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

VAS	Visuelle Analogskala
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**Anmerkung:**

Zur besseren Lesbarkeit wurde überwiegend die männliche Form (z.B. „Responder“, „Patient“, „Arzt“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche Form gemeint.

**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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Arnulfstraße 29, 80636 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dierk Neugebauer
<b>Position:</b>	Director Market Access
<b>Adresse:</b>	Arnulfstraße 29, 80636 München
<b>Telefon:</b>	+49 89 121 42 186
<b>Fax:</b>	+49 89 121 42 262
<b>E-Mail:</b>	Dierk.Neugebauer@bms.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Anschrift:</b>	Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Vereinigtes Königreich

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Nivolumab
<b>Handelsname:</b>	OPDIVO®
<b>ATC-Code:</b>	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)*

Immunonkologische Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren stellen einen neuen Therapieansatz dar und haben sich als zusätzliche Säule in der medikamentösen Behandlung von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen etabliert. Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien machen sich immunonkologische Wirkstoffe wie der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr zunutze, um Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören.

Eine besondere Rolle spielt hier die Modulation der sogenannten Immun-Checkpoints, die eine immunsuppressive Wirkung haben und damit eine Schädigung des Organismus durch überschießende Immunreaktionen verhindern. Tumorzellen aktivieren die Immun-Checkpoints zusätzlich und verstärken so die Hemmung der Immunantwort. Immunonkologische Wirkstoffe können die Immun-Checkpoints inhibieren und so die „Immunbremse“ lösen. Daher werden sie auch als Checkpoint-Inhibitoren bezeichnet.

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper, der an den Programmed Death-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist.

Die anti-tumorale Wirkung des Immunonkologikums Nivolumab erfolgt durch Blockade des PD-1-/PD-L1-Signalwegs. Der Wirkmechanismus von Nivolumab unterscheidet sich damit

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

grundlegend vom Wirkmechanismus aller anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe, insbesondere Vinflunin, das an Tubulin bindet, sowie Cisplatin, einem anorganischen Schwermetallkomplex, und Gemcitabin, einem Pyrimidin-Antimetaboliten.

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.	02. Juni 2017	H
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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015
<i>Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission<sup>(a)</sup>:</i> OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	28. Oktober 2015
OPDIVO ist als Monotherapie <sup>(b)</sup> zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. <sup>(c)</sup>	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <sup>(d)</sup>	11. Mai 2016
OPDIVO ist als Monotherapie <sup>(b)</sup> zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen	28. April 2017

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>(d)</sup>	
<p>a) Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>b) Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt.</p> <p>c) Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.</p> <p>d) Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO<sup>®</sup> zu entnehmen.</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
H	Als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	Für Patienten mit einem Frührezidiv ( $\leq 6$ Monate): - Vinflunin  Für Patienten mit einem Spätrezidiv ( $> 6 - 12$ Monate): - Vinflunin oder - eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten, die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)
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)*

Ein Beratungsgespräch hat am 29.07.2016 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung: 2016-B-074). Zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) benennt der G-BA:

„Für Patienten mit einem Frührezidiv ( $\leq 6$  Monate):

- Vinflunin

Für Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 – 12 Monate):

- Vinflunin

*oder*

- eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie

(für Patienten, die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)“

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt, indem Vinflunin als zVT herangezogen wird.

Es besteht keine klare Grenze, wann bei Patienten mit einem „Spätrezidiv“ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie erfolgen soll. In der deutschen S3-Leitlinie wird die Wiederaufnahme einer platinhaltigen Chemotherapie nur mit Empfehlungsgrad „Expertenkonsens“ gesehen, während Vinflunin einen Empfehlungsgrad „B“ bei Level of Evidence „1-“ besitzt. Hinzu kommt, dass die bestehenden Beschränkungen einer erneuten cisplatinbasierten Chemotherapie, wie Krankheitsverlauf oder Verträglichkeit der Erstlinientherapie schwer operationalisierbar sind und dass auch für nicht-RCTs keine geeigneten Studien zu Cisplatin für die Zielpopulation identifiziert werden konnten.

Weitere, klinisch relevante Optionen - über die vom G-BA benannten Therapien Vinflunin und ggf. cisplatinbasierte Chemotherapie hinaus - sind „off-label“.

Eine ältere Beratungsanforderung beim G-BA (2015-B-155, Nivolumab zur adjuvanten Therapie des Urothelkarzinoms nach vollständiger Resektion) hatte eine andere Indikation betroffen und wird hier deshalb nicht dargestellt.

## 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 G-BA hat für die gesamte Population des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie, d.h. für die Patienten mit Früh- und Spätrezidiv nach platinhaltiger Chemotherapie, Vinflunin als zVT bestimmt. Zusätzlich wurde für die Population mit Spätrezidiv (> 6–12 Monate) als weitere zVT eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie für Patienten definiert, die für eine solche in Frage kommen, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie.

Für die Anwendung von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit Urothelkarzinom liegen die beiden einarmigen Studien CA209-275 und CA209-032 vor. Für Vinflunin wurden für den historischen Vergleich geeignete Studien identifiziert, so dass die gesamte Population durch den historischen Vergleich abgedeckt ist: Vaughn 2009 und Bellmunt 2017 für die Hauptanalyse und Bellmunt 2009 für eine Sensitivitätsanalyse. Für die zusätzlich vom G-BA definierte zVT der erneuten cisplatinbasierten Chemotherapie in der Teilpopulation der Patienten mit Spätrezidiv wurden keine geeigneten Studien für einen historischen Vergleich identifiziert. Daher basiert die Herleitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT in diesem Dossier auf der Gesamtpopulation im Vergleich zu Vinflunin.

Der historische Vergleich der gepoolten Patienten aus den Studien CA209-275 und CA209-032 zeigt für die **Mortalität** einen numerischen Vorteil zu Gunsten von Nivolumab gegenüber der zVT Vinflunin in beiden Datenschnitten der Studie Vaughn 2009. Insgesamt lässt sich kein Zusatznutzen aus den Ergebnissen zum Gesamtüberleben ableiten. In der Studie Bellmunt 2017 wurde das mediane Überleben berichtet. Für die mit Vinflunin behandelten Patienten lag das mediane Überleben in der ITT Population bei 8,35 Monaten. Damit ergibt sich ein HR von 0,93. Ein 95 %-Konfidenzintervall konnte nicht berechnet werden, da in der Studie Bellmunt 2017 keine Ereignisraten für die ITT Population berichtet sind. Es besteht somit auf Grund der numerischen Vorteile für Nivolumab kein Anhaltspunkt für einen Nachteil von Nivolumab gegenüber der zVT Vinflunin. Die Sensitivitätsanalysen zeigen die Robustheit der Ergebnisse.

Für die **Endpunkte Morbidität (Morbiditätsskalen des EORTC QLQ-C30)** sowie die **gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemäß EORTC QLQ-C30 und EQ-5D)** zeigte sich im Zeitverlauf mit Nivolumab für ähnlich viele Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung wie Verbesserung zum Ausgangswert. Vor dem Hintergrund der vorbehandelten Patienten sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität ist eine mindestens gleichbleibende Lebensqualität für den Patienten bedeutsam und die Patienten profitieren von einer Therapie mit Nivolumab. Morbiditäts- und Lebensqualitätsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 liegen nur für Nivolumab aus der Studie CA209-275 vor. Aufgrund fehlender Vergleichsdaten für die zVT lässt sich ein Zusatznutzen für diese Endpunkte aus formellen Gründen nicht ableiten.

### ***Verträglichkeit***

Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab und der zVT wurde im historischen Vergleich untersucht. Dabei wurden neben den Standardkategorien alle einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 und mit Therapieabbruch wegen einzelner UE untersucht, die für Vinflunin berichtet wurden. Anhand des medianen PFS als Approximation für die Behandlungsdauer in den Vinflunin-Studien und der Beobachtungszeit der UE bis 30 Tage nach letzter Dosis der Prüfmedikation in allen Studien kann in den Studien zu Nivolumab und Vinflunin auf sehr ähnliche Beobachtungszeiten für die UE geschlossen werden. Daher erlauben die Inzidenzraten und im historischen Vergleich berechneten Effektmaße eine Interpretation und Herleitung eines Zusatznutzens.

In den UE mit CTCAE Grad 3-4 und den einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 Anämie, Thrombozytopenie und Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie zeigten sich Anhaltspunkte für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**, im einzelnen UE febrile Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4 ein Anhaltspunkt für einen **erheblichen Zusatznutzen** und in den einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 Leukopenie und Neutropenie jeweils ein Anhaltspunkt für einen **erheblichen Zusatznutzen**. Diese können als **dramatisch** klassifiziert werden.

In der folgenden Tabelle 1-8 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT Vinflunin für die betrachteten Endpunkte im Detail zusammengefasst.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene gepoolt aus den Studien CA209-275 und CA209-032 vs. Vinflunin

<b>Endpunkt weitere Untersuchungen</b>	<b>Nivolumab<sup>(1)</sup> bzw. Nivolumab vs. zVT  Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>
<b>Verlängerung des Überlebens (Mortalität)</b>		
Gesamtüberleben (OS)	Nivolumab vs. Vinflunin <sup>(2)</sup> : HR = 0,88 [0,68; 1,13] (Vaughn 2009, 1. Datenschnitt) HR = 0,91 [0,72; 1,15] (Vaughn 2009, 2. Datenschnitt) HR = 0,93 [NA; NA] (Bellmunt 2017)	Zusatznutzen: Nicht belegt
<b>Morbidität: EORTC QLQ-C30</b>		
EORTC QLQ-C30	<b>Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)<sup>(3)</sup></b> Nivolumab (CA209-275): Fatigue 96 (37%); 83 (32%) Übelkeit und Erbrechen 45 (17%); 30 (12%) Schmerz 66 (25%); 76 (29%) Atemnot 57 (22%); 43 (16%) Insomnie 64 (24%); 53 (20%) Appetitverlust 63 (24%); 44 (17%) Obstipation 52 (20%); 48 (18%) Diarrhoe 35 (13%); 28 (11%)	Zusatznutzen: Nicht nachgewiesen <sup>(5)</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30</b>		
EORTC QLQ-C30	<b>Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)<sup>(3)</sup></b> Nivolumab (CA209-275): Globaler Gesundheitszustand 80 (31%); 62 (24%) Physisches Funktionsniveau 68 (26%); 49 (19%) Rollen Funktionsniveau 86 (33%); 52 (20%) Emotionales Funktionsniveau 48 (18%); 51 (20%) Kognitives Funktionsniveau 74 (28%); 42 (16%) Soziales Funktionsniveau 69 (27%); 58 (22%) Finanzielle Schwierigkeiten 38 (15%); 43 (17%)	Zusatznutzen: Nicht nachgewiesen <sup>(5)</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D VAS</b>		
EQ-5D-VAS	<b>Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)<sup>(3)</sup></b> Nivolumab (CA209-275 und CA209-032): EQ5D-VAS 128 (39%); 110 (33%)	Zusatznutzen: Nicht nachgewiesen <sup>(5)</sup>
<b>Verträglichkeit</b>		
UE mit CTCAE Grad 3-4 <sup>(4)</sup>	Nivolumab vs. Vinflunin <sup>(6)</sup> : 61% vs. 80%; RR = 0,77 [0,68; 0,86] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Nivolumab vs. Vinflunin <sup>(6)</sup> : 54% vs. 51%; RR = 1,06 [0,88; 1,28]	Zusatznutzen: Nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE	Nivolumab vs. Vinflunin <sup>(7)</sup> : 20% vs. 19%; RR = 1,02 [0,71; 1,47]	Zusatznutzen: Nicht belegt
Anämie mit CTCAE Grad 3-4	Nivolumab vs. Vinflunin <sup>(6)</sup> : 8% vs. 16%; RR = 0,48 [0,29; 0,82] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Febrile Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4	Nivolumab vs. Vinflunin <sup>(6)</sup> : 0% vs. 7%; RR = 0,02 [0,00; 0,35] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Leukopenie mit CTCAE Grad 3-4	Nivolumab vs. Vinflunin <sup>(6)</sup> : 0% vs. 49%; RR = 0,00 [0,00; 0,05] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich, dramatischer Effekt
Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4	Nivolumab vs. Vinflunin <sup>(6)</sup> : 1% vs. 58%; RR = 0,01 [0,00; 0,04] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich, dramatischer Effekt
Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3-4	Nivolumab vs. Vinflunin <sup>(6)</sup> : 1% vs. 3%; RR = 0,17 [0,03; 0,87] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Therapieabbruch wegen febriler Neutropenie	Nivolumab vs. Vinflunin <sup>(6)</sup> : 0% vs. 0%; RR = 0,44 [0,01; 22,04]	Zusatznutzen: Nicht belegt
Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie	Nivolumab vs. Vinflunin <sup>(6)</sup> : 0% vs. 5%; RR = 0,04 [0,00; 0,72] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<p>EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>(1) Daten nur zu Nivolumab, wenn keine geeigneten Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnten.</p> <p>(2) Die Hazard Ratios basieren auf den Angaben zum medianen Überleben, da keine individuellen Patientendaten für die Vinflunin-Studien vorlagen und die Kaplan-Meier Plots keine Extraktion der Daten zuließen. Bei Fehlen der Anzahl Ereignisse konnte kein 95%-Konfidenzintervall für das HR berechnet werden.</p> <p>(3) Als Response-Kriterium wurde für den EORTC QLQ-C30 für alle Einzelskalen 10 verwendet, beim EQ-5D-VAS wurden 7 mm verwendet.</p> <p>(4) Berücksichtigung des Ereignisses mit dem höchsten Schweregrad.</p> <p>(5) Ableitung eines Zusatznutzens nicht möglich, da keine Daten zur zVT vorliegen.</p> <p>(6) Daten für Vinflunin aus der Studie Vaughn 2009.</p> <p>(7) Daten für Vinflunin aus den Studien Vaughn 2009 und Bellmunt 2017.</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
H	Als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	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)

### **Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT Vinflunin für Patienten mit Früh- und Spätrezidiv**

Der G-BA hat für die gesamte Population, d.h. für die Patienten mit Früh- und Spätrezidiv nach platinhaltiger Chemotherapie, Vinflunin als zVT bestimmt. Zusätzlich wurde für die Population mit Spätrezidiv (> 6-12 Monate) als weitere zVT eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie für Patienten, die, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie für eine solche in Frage kommen, definiert.

Für Nivolumab und Vinflunin wurden geeignete prospektive Studien identifiziert. Die Herleitung des Zusatznutzens von Nivolumab erfolgt gegenüber der gewählten zVT Vinflunin. Aufgrund des einarmigen Designs der Zulassungsstudien von Nivolumab im Anwendungsgebiet erfolgte ein historischer Vergleich versus Vinflunin, der die Gesamtpopulation der Patienten mit Früh- und Spätrezidiv abdeckt.

### **Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie**

Insgesamt ergibt sich für die Kategorie Mortalität ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab. Die Morbidität anhand der im EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Funktionsklassen desselben Fragebogens und die generische Lebensqualität anhand des EQ-5D-VAS kann für die Herleitung des Zusatznutzens nicht bewertet werden, da keine Daten für die zVT Vinflunin vorliegen.

In den UE mit CTCAE Grad 3-4 und den einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 Anämie, Thrombozytopenie und Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie zeigten sich Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen, im einzelnen UE febrile Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4 ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und in den einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 Leukopenie und Neutropenie jeweils ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, der als dramatischer Effekt klassifiziert werden kann.

Solche dramatischen Effekte sind nicht allein durch ein hohes Verzerrungspotenzial im historischen Vergleich erklärbar. Aufgrund des methodisch grundsätzlich gegebenen Verzerrungspotenzials durch den historischen Vergleich kann als Ergebnissicherheit nur ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Aufgrund der Vielzahl an UE mit CTCAE Grad 3-4 mit einem beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen und zwei einzelnen UE mit einem dramatischen Effekt wird daher ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für die Verträglichkeit** abgeleitet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zVT sind die in der folgenden Tabelle zusammengefassten Ergebnisse maßgeblich.

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Bewertungen zum Zusatznutzens über die Endpunkte

Zusatznutzen von Nivolumab	Größerer Schaden durch Nivolumab
Erheblicher Zusatznutzen (Anhaltspunkt), dramatischer Effekt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukopenie mit CTCAE Grad 3-4</li> <li>• Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4</li> </ul>	-
Erheblicher Zusatznutzen (Anhaltspunkt) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febrile Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4</li> </ul>	-
Beträchtlicher Zusatznutzen (Anhaltspunkt) <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE mit CTCAE Grad 3-4</li> <li>• Anämie mit CTCAE Grad 3-4</li> <li>• Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3-4</li> <li>• Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie</li> </ul>	-

In den Subgruppenanalysen sind die Berechnung von Effektmaßen und Tests zur Bewertung der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für den Behandlungseffekt aufgrund des einarmigen Designs für die Nivolumab-Studien nicht sinnvoll möglich. Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der zVT lässt sich aus den Subgruppenanalysen formal kein Zusatznutzen ableiten.

**In der Gesamtschau ergibt sich für die gesamte Population der Patienten mit Früh- und Spätrezidiv ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom auf Basis der dramatischen Verbesserung der Verträglichkeit. Es handelt sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Vinflunin“ bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere durch eine deutlich verbesserte Verträglichkeit.**

## 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)*

Anhand des T-Stadiums der TNM-Einteilung wird das Urothelkarzinom der Harnblase auch in folgende klinische Stadien eingeteilt (kleines vorgestelltes „p“ für pathologische bzw. postoperative histopathologische Klassifikation):

- Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom: pTis, pTa, pT1
- Mindestens muskelinvasives Harnblasenkarzinom:  $\geq$  pT2

Diese Einteilung ist für die weitere Diagnostik und Therapie relevant: Bei frühen Tumorstadien ist das Therapieziel die vollständige organerhaltende chirurgische Resektion. Mit zunehmendem Infiltrationsgrad und Größe des Tumors steigt die Rezidiv- und Progressionsrate, während das 5-Jahresüberleben sinkt. In fortgeschrittenen Tumorstadien gewinnt die Chemotherapie und/oder Strahlentherapie an Bedeutung.

Bei muskelinvasivem bzw. metastasiertem Urothelkarzinom erfolgt in der Regel eine systemische Chemotherapie bevorzugt nach einem cisplatinhaltigen Schema. Nivolumab wird bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom eingesetzt, bei denen eine vorherige platinhaltige Chemotherapie versagt hat. Dabei handelt es sich um Patienten, die entweder neoadjuvant (d.h. vor der Operation) oder adjuvant (d.h. nach Operation) eine platinhaltige Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom erhalten haben oder bei denen im metastasierten Tumorstadium bereits eine Erstlinientherapie mit platinhaltiger Chemotherapie erfolgt ist. Die Zielpopulation für Nivolumab wird entsprechend der Fachinformation definiert:

„als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie“

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

Für diese vorbehandelten Patienten stehen derzeit nur Vinflunin oder erneute cisplatinhaltige Chemotherapie als zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Vor allem die hohe Toxizität dieser Therapieoptionen ist besonders patientenrelevant und therapieentscheidend.

Entsprechend besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf nach einer verträglicheren und effektiven Therapie für diejenigen Patienten, die nach platinhaltiger Therapie eine erneute Therapie bei lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom benötigen. Nivolumab kann Patienten zu einem verlängerten Überleben bei vorteilhafter Verträglichkeit helfen und deckt entsprechend den therapeutischen Bedarf.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 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 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
H	Als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	Gesamtpopulation: 1.460 – 1.872 Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Davon Frührezidiv (<math>\leq 6</math> Monate): 1.170 – 1.299 Patienten</li> <li>• Davon: Spätrezidiv (<math>&gt; 6 - 12</math> Monate): 33 – 496 Patienten</li> </ul> <i>davon für erneute cisplatinhaltige Chemotherapie in Frage kommend: 133 - 186 Patienten</i>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
H	Als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	Gesamte Patientenpopulation  Patienten mit Frührezidiv ( $\leq 6$ Monate) und Patienten mit Spätrezidiv ( $> 6 - 12$ Monate)	Erheblich (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)	1.460 – 1.872 Patienten
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 1-13 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 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
H	Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	79.767,48 € (64.814,88 € + 13.106,60 € + 1.846,00 €) <sup>(1)</sup>	116.460.521 € bis 149.324.723 €  (Gesamtpopulation: 1.460 bis 1.872 Patienten)  93.327.952 € bis 103.617.957 €  (Population mit Frührezidiv: 1.170 bis 1.299 Patienten)  2.632.327 € bis 39.564.670 €  (Population mit Spätrezidiv: 33 bis 496 Patienten)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
(1) Kosten des Arzneimittels nach Abzug von 7% Herstellerrabatt und 1,77 € Apothekenabschlag + Zuschlag für die Zubereitung; jeweils pro Patient und Jahr			

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
116.460.521 € bis 149.324.723 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
H	Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	Gesamte Patientenpopulation	79.767,48 € (64.814,88 € + 13.106,60 € + 1.846,00 €) <sup>(1)</sup>	116.460.521 € bis 149.324.723 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
(1) Kosten des Arzneimittels nach Abzug von 7% Herstellerrabatt und 1,77 € Apothekenabschlag + Zuschlag für die Zubereitung; jeweils pro Patient und Jahr				

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
116.460.521 € bis 149.324.723 €

*Geben Sie in Tabelle 1-17 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
H	Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	Vinflunin	Gesamte Patientenpopulation	67.823,20 €	99.021.872 € bis 126.965.030 €  (Gesamt-population: 1.460 bis 1.872 Patienten)  79.353.144 € bis 88.102.337 €  (Population mit Frührezidiv: 1.170 bis 1.299 Patienten)
	Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	cisplatinhaltige Chemotherapie: Cisplatin	Spätrezidiv bei geeigneten Patienten	2.261,00 €	300.713 € bis 420.546 €  (Population mit Spätrezidiv, für Cisplatin in Frage kommend: 133 bis 186 Patienten)
	Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	cisplatinhaltige Chemotherapie: Gemcitabin	Spätrezidiv bei geeigneten Patienten	5.415,84 €	720.307 € bis 1.007.346 €  (Population mit Spätrezidiv, für Cisplatin in Frage kommend: 133 bis 186 Patienten)
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 und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, 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.

Spezifisch für Patienten mit Urothelkarzinom sind Vorsichtshinweise zu fehlenden Erfahrungen bei Patienten mit einem anfänglichen ECOG Performance Status  $\geq 2$ , aktiven

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, enthalten.

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 Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.
- Die Patientenkarte: Die Karte informiert den Patienten über 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.