

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 P

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	9
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	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-577.....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
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 pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (classical Hodgkin Lymphoma)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DMFS	Fernmetastasen-freies Überleben (Distant Metastasis-Free Survival)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EQ-5D-VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala
FACT-E	Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-G7	Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-Item Version
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal Important Difference
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (Not Applicable)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegende UE
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visuelle Analogskala
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Arnulfstraße 29 D – 80636 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nivolumab
Handelsname:	OPDIVO®
ATC-Code:	L01XC17
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	42048
Pharmazentralnummer (PZN)	11024601 11024618
ICD-10-GM-Code	C15, C16
Alpha-ID	I19684 I103100

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
OPDIVO [®] ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^b	28.07.2021	P
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO[®] zu entnehmen.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015
Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission ^a : OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	28. Oktober 2015
OPDIVO® ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. ^c	04. April 2016
OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016
OPDIVO® ist in Kombination ^d mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) ^e gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). ^f	11. Mai 2016

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO® ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016
OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	28. April 2017
OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.	02. Juni 2017
OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	30. Juli 2018
OPDIVO® ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	11. Januar 2019
OPDIVO® ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.	05. November 2020
OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.	20. November 2020
OPDIVO® ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	13. April 2021
OPDIVO® ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.	01. Juni 2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO® ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	24. Juni 2021
<p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt.</p> <p>c: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.</p> <p>d: Der Text zur Kombination mit Ipilimumab wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur Monotherapie beim Melanom eingefügt.</p> <p>e: Der Abschnitt „und des Gesamtüberlebens (OS)“ wurde erst mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 19.10.2017 eingefügt.</p> <p>f: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO® zu entnehmen.</p> <p>ALK = Anaplastische Lymphomkinase; ASCT = autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BMS = Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; cHL = klassisches Hodgkin-Lymphom (classical Hodgkin Lymphoma); EGFR = Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival)</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
P	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Rest-erkrankung nach vorheriger neo-adjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	Beobachtendes Abwarten
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

Zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) fanden zwei Beratungsgespräche (am 10. Dezember 2020 (Vorgangsnummer 2020-B-307) und am 09. Juni 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-099)) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, wobei sich die zweite Beratung auf das angepasste, finale Anwendungsgebiet (AWG) bezog.

Die Patienten im vorliegenden AWG haben eine pathologische Resterkrankung, d.h. trotz initialer multimodaler Therapie befinden sich im Resektat noch Primärtumor (ypT+) und/oder Lymphknotenmetastasen (ypN+). Diese Patienten zeigen somit keine pathologische Komplettremission (pCR; ypT0N0) und besitzen folglich ein erhöhtes Rezidivrisiko.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Patienten im vorliegenden AWG gab es vor Nivolumab keine Zulassung oder Empfehlung für eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung. Die Leitlinienempfehlungen beschränken sich daher auf beobachtendes Abwarten im Rahmen der Tumornachsorge mit dem Ziel, u.a. auftretende Rezidive frühzeitig zu erkennen.

Daher hat der G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche „Beobachtendes Abwarten“ als ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt der Festsetzung des G-BA bezüglich der ZVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Beurteilung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT erfolgt auf Basis der Studie CA209-577, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie. Insgesamt wurden 794 Patienten in 28 Ländern randomisiert. Die Patienten erhielten verblindet Nivolumab im Interventionsarm und Placebo im Kontrollarm. Jegliche weitere medizinisch notwendige Intervention wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Arztes festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht im Placebo-Arm dem beobachtenden Abwarten und somit der vom G-BA festgelegten ZVT. In der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, Randomized Controlled Trial) wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte untersucht und die vorliegenden Daten zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen:

- Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease-Free Survival) (primärer Endpunkt)
 - Fernmetastasen-freies Überleben (DMFS, Distant Metastasis-Free Survival) (Zusatzanalyse)
- Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)
- Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal (FACT-E)
- Verträglichkeit

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 03. Juli 2020 waren die Ergebnisse zur Interimsanalyse zum Gesamtüberleben noch unreif, sodass die Daten nicht entblindet wurden.

Krankheitsfreies Überleben / Fernmetastasen-freies Überleben

- Für das DFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der ZVT. Die Verringerung des Risikos, ein DFS-Ereignis zu erleiden ist mit 31 % beim

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1. Datenschnitt (HR = 0,69 [95 %-KI: 0,56; 0,85], $p = 0,0003$) und 33 % beim
 2. Datenschnitt (HR = 0,67 [95 %-KI: 0,55; 0,81], $p < 0,0001$) vergleichbar.
- Das mediane DFS ist unter Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm verdoppelt: 22,41 Monate [95 %-KI: 16,62; 34,00] vs. 11,04 Monate [95 %-KI: 8,34; 14,32] (1. Datenschnitt) bzw. 22,41 Monate [95 %-KI: 16,95; 33,64] vs. 10,35 Monate [95 %-KI: 8,31; 13,93] (2. Datenschnitt).
 - Die Ergebnisse zur krankheitsfreien Überlebensrate bestätigen den Vorteil von Nivolumab. Die 12-Monats-krankheitsfreie Überlebensrate betrug zum 1. Datenschnitt 61,4 % vs. 46,8 % und zum 2. Datenschnitt 61,8 % vs. 45,5 % zugunsten von Nivolumab. Die 18-Monats-krankheitsfreie Überlebensrate (2. Datenschnitt) betrug 53,9 % vs. 40,4 % zugunsten von Nivolumab.
 - Das Risiko, ein Fernrezidiv oder Tod (DMFS-Ereignis) zu erleiden, wurde mit Nivolumab um 26 % gesenkt (HR = 0,74 [95 %-KI: 0,60; 0,92], $p = 0,0060$), das mediane Fernmetastasen-freie Überleben war unter Nivolumab mit 28,32 Monaten [95 %-KI: 21,26; N.A.] ca. 10 Monate länger als im Kontrollarm (17,61 Monate [95 %-KI: 12,45; 25,40]). Dabei betrug die 12-Monats-DMFS-Rate zum 1. Datenschnitt 67,8 % vs. 57,1 % zugunsten von Nivolumab.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes zeigte sich weder bei einer Minimal Important Difference (MID) von 7 Punkten noch bei einer MID von 10 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E

Keine der Auswertungen hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Verträglichkeit

- Weder hinsichtlich unerwünschter Ereignisse (UE) jeglichen Grades noch für schwere UE ($UE \geq \text{Grad } 3$) oder schwerwiegende UE (SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.
- Im Nivolumab-Arm kam es bei 73 Patienten (13,7 %) und im Kontrollarm bei 15 Patienten (5,8 %) zum Therapieabbruch wegen UE. Das Risiko für einen Therapieabbruch wegen UE war statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten des Kontrollarms (HR = 2,41 [95 %-KI: 1,38; 4,195], $p = 0,0014$). Häufigster Grund für einen Therapieabbruch wegen UE war in beiden Armen eine Pneumonitis.

Vereinzelt zeigen die Subgruppenanalysen in der Studie CA209-577 Belege für eine Effektmodifikation, wobei keine Belege für den Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben (DFS)“ und der Endpunktkategorie „Verträglichkeit“ auftreten. Insgesamt lässt sich kein Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm profitieren. Daher wird der Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation der Studie abgeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
P	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Rest-erkrankung nach vorheriger neo-adjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	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)

Mit Nivolumab wurde erstmals ein Arzneimittel explizit für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs zugelassen, bei denen nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie eine pathologische Resterkrankung besteht. Etwa ein Drittel dieser Patienten entwickelt ein Rezidiv, womit eine erneute antineoplastische Therapie erforderlich wird. In dieser Situation liegt die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 38 %. Der aktuelle Versorgungsstandard für diese Patienten, und entsprechend die durch den G-BA bestimmte Vergleichstherapie, besteht in „Beobachtendem Abwarten“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen und medizinischer Zusatznutzen von Nivolumab für die relevante Patientenpopulation wurden in der Studie CA209-577 nachgewiesen. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Web Response Systems (IWRS) durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie als auch auf krankheitsspezifische Kriterien hin bewertet. Die Ergebnisse der Studie CA209-577 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der folgenden Tabelle 1-8 sind die Ergebnisse der Studie CA209-577 sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-577

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Morbidität		
<i>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</i>		
DFS ^{1,2}	<p><u>1. Datenschnitt</u> HR = 0,69 [95 %-KI: 0,56; 0,85], p = 0,0003 mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): 22,41 [95 %-KI: 16,62; 34,00] vs. 11,04 [95 %-KI: 8,34; 14,32] 12-Monats-krankheitsfreie Überlebensrate (in %): 61,4 [95 %-KI: 56,9; 65,6] vs. 46,8 [40,4; 52,8]</p> <p><u>Explorativer 2. Datenschnitt</u> HR = 0,67 [95 %-KI: 0,55; 0,81], p < 0,0001 mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): 22,41 [95 %-KI: 16,95; 33,64] vs. 10,35 [95 %-KI: 8,31; 13,93] 18-Monats-krankheitsfreie Überlebensrate (in %): 53,9 [95 %-KI: 49,5; 58,2] vs. 40,4 [34,4; 46,4]</p> <p>Das Risiko, ein DFS-Ereignis zu erleiden, wurde durch Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant um 31 % gesenkt (1. Datenschnitt). Das mediane krankheitsfreie Überleben wurde unter Nivolumab verdoppelt.</p> <p>Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (Risiko eines DFS-Ereignisses um 33 % gesenkt) bestätigen den deutlichen Vorteil von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm vom 1. Datenschnitt.</p> <p>Die Zusatzanalyse der DFS-Rezidivrate bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil von Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm.</p>	<p>Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
DMFS ¹ (Zusatzanalyse)	HR = 0,74 [95 %-KI: 0,60; 0,92], p = 0,0060 mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): 28,32 [95 %-KI: 21,26; N.A.] vs. 17,61 [95 %-KI: 12,45; 25,40]	
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</i>		
EQ-5D-VAS ¹	HR = 1,03 [95 %-KI: 0,76; 1,40], p = 0,8379 (MID = 7) Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.	Zusatznutzen: nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</i>		
FACT-E ^{1,3}	FACT-E Gesamtscore (MID = 9,5): HR = 1,19 [95 %-KI: 0,86; 1,64], p = 0,2980 FACT-G Gesamtscore (MID = 3): HR = 1,00 [95 %-KI: 0,78; 1,28], p = 0,9833 ECS (MID = 4): HR = 1,13 [95 %-KI: 0,82; 1,58], p = 0,4558 FACT-G7 (MID = 2,5): HR = 0,99 [95 %-KI: 0,75; 1,32], p = 0,9584 Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.	Zusatznutzen: nicht belegt
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, Zeit bis zum ersten Auftreten</i>		
UE ≥ Grad 3 ¹	HR = 1,12 [95 %-KI: 0,88; 1,43], p = 0,3535	Zusatznutzen: nicht belegt
SUE ¹	HR = 1,03 [95 %-KI: 0,79; 1,34], p = 0,8491	
Therapieabbruch wegen UE ¹	HR = 2,41 [95 %-KI: 1,38; 4,20], p = 0,0014	
<p>(1) 1. Datenschnitt: 03. Juli 2020 (2) 2. Datenschnitt: 18. Februar 2021 Der 2. Datenschnitt wurde lediglich für den Endpunkt DFS durchgeführt. Da bereits zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts nur noch wenige Patienten unter einer Behandlung waren, ist kein wesentlicher Informationsgewinn für die anderen Endpunkte zu erwarten. (3) Erhoben bis Follow-Up 2 (sowie Überlebens-Follow-Up für ECS und FACT-G7) DFS = Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival); DMFS = Fernmetastasen-freies Überleben (Distant metastasis-Free Survival); ECS = Esophageal Cancer Subscale; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-E = Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-G7 = Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-Item Version; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (Not Applicable); SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala</p>		

In der Studie CA209-577 reduziert die Behandlung mit Nivolumab das Risiko für ein Rezidiv oder Tod (DFS-Ereignis) statistisch signifikant um 31 % gegenüber der durch den G-BA festgelegten ZVT. Den größten Anteil an den Rezidiven haben Fernmetastasen, ein Teil der lokalen Rezidive führt zudem im weiteren Verlauf zu Fernmetastasen. Patienten mit Fernmetastasen zeigen eine 5-Jahres-Überlebensrate von < 5 %. Das primäre Ziel ist es daher,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jedes Rezidiv unbedingt so lange wie möglich zu vermeiden. Auch das Risiko, ein DMFS-Ereignis (Fernrezidiv oder Tod) zu erleiden, konnte mit Nivolumab um 26 % gesenkt werden. Nivolumab zeigt sowohl beim krankheitsfreien Überleben, der Analyse der Rezidivraten als auch beim Fernmetastasen-freien Überleben einen beträchtlichen Vorteil gegenüber der ZVT „Beobachtendes Abwarten“.

Dabei wurden weder die Lebensqualität noch der Gesundheitszustand beeinträchtigt. Auch hinsichtlich des Auftretens von UE, SUE oder schweren UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Einzig bei UE, die zum Therapieabbruch führen, trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten vom Kontrollarm auf.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass mit Nivolumab erstmals ein Arzneimittel zugelassen wurde, welches explizit zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie Anwendung findet. Für diese Patienten war bisher keine aktive Therapie verfügbar, weshalb auch durch den G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als ZVT bestimmt wurde. Der signifikante Unterschied zuungunsten von Nivolumab bezieht sich ausschließlich auf UE, die zum Therapieabbruch führten. Da die ZVT jedoch keine aktive Therapie, sondern beobachtendes Abwarten ist, stellt dies für die Patienten gegenüber der ZVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abbrechen müssen. Der Unterschied in den Abbrüchen wegen UE ist also immanent durch die Verwendung einer aktiven Therapie und stellt den beträchtlichen Vorteil des DFS nicht in Frage, da auch Patienten, die vorzeitig abbrechen, von der Therapie profitieren können.

Insgesamt erfüllt die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zum gegenwärtigen Versorgungsstandard die maßgeblichen Therapieziele für die vorliegende Patientenpopulation: Das Auftreten von (Fern)Rezidiven wird statistisch signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß verringert und das krankheitsfreie Überleben verlängert, ohne die Lebensqualität oder den Gesundheitszustand zu beeinträchtigen und ohne Einbußen bei Sicherheit und Verträglichkeit. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Subgruppen gleichermaßen.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur ZVT sind damit folgende Ergebnisse maßgeblich:

- **Morbidität:** Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitsfreies Überleben (DFS)“ (geringes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene).
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** kein Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ (hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene).
- **Verträglichkeit:** kein Zusatznutzen für Nivolumab hinsichtlich der Endpunktkategorie „Verträglichkeit“ (hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Erstmalige Verfügbarkeit** einer aktiven Therapie für die vorliegende Patientenpopulation bei dem bisherigen Versorgungsstandard „Beobachtendes Abwarten“.

Der gezeigte Zusatznutzen von Nivolumab beim Endpunkt DFS wird somit nicht durch negative Effekte bei Sicherheit und Verträglichkeit oder Lebensqualität beeinträchtigt oder gar konterkariert. Dies ist besonders zu betonen, da der Vergleich nicht gegen eine aktive Kontrolle, sondern gegenüber der ZVT „Beobachtendes Abwarten“ erfolgte. Durch Nivolumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Versorgungslücke geschlossen. Insgesamt liegt daher ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der durch den G-BA bestimmten ZVT vor. Der hohe Stellenwert von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet wird auch durch die Aufnahme in die Empfehlungen der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie bestätigt. Auch die DGHO-Leitlinie hebt die ersten Ergebnisse der Zulassungsstudie CA209-577, trotz fehlender Zulassung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (April 2021), bereits positiv hervor.

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)

Nivolumab ist als Monotherapie zugelassen zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie.

Als Ösophaguskarzinome werden alle malignen epithelialen Tumoren der Speiseröhre bezeichnet. Ebenfalls vom AWG umfasst sind Karzinome des gastroösophagealen Übergangs. Hinsichtlich Diagnostik und Therapie dieser Tumorentitäten bestehen breite Überschneidungen.

Histologisch werden Plattenepithel- und Adenokarzinome unterschieden. Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist für Plattenepithel- wie für Adenokarzinome gleichermaßen schlecht. Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 22–24 % und 10-Jahres-Überlebensrate von 17–21 % über alle Tumorstadien hinweg gehört das Ösophaguskarzinom zu den Krebserkrankungen mit einer sehr ungünstigen Prognose.

Für das Ösophaguskarzinom wurden für das Jahr 2020 insgesamt 7.900 Neuerkrankungen prognostiziert, für Karzinome des gastroösophagealen Übergangs liegt die Prognose bei etwa 4.210 Neuerkrankungen.

Bei den Patienten im AWG erfolgte nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie eine R0-Resektion. Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet weisen jedoch eine pathologische Resterkrankung auf. Für diese Patienten gab es vor Nivolumab keine Zulassung oder Empfehlung für eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung. In den Therapieleitlinien wird daher beobachtendes Abwarten im Rahmen der Tumornachsorge, u.a. mit dem Ziel, auftretende Rezidive frühzeitig zu erkennen, empfohlen, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt.

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)

Bei den Patienten im vorliegenden AWG liegt eine pathologische Resterkrankung nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie vor. Etwa jeder dritte Patient (34 %) mit diesem Krankheitsbild entwickelt ein Rezidiv, d.h. der primäre kurative Ansatz ist gescheitert und eine erneute antineoplastische Therapie erforderlich. Für diese Patienten liegt die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate bei lediglich 38 %. Zudem ist das mediane Überleben bei Patienten mit pathologischer Resterkrankung mit 35,9 Monaten nur halb so lang wie bei Patienten ohne pathologische Resterkrankung (71,3 Monate). Vor Nivolumab gab es für diese Patienten keine Zulassung oder Empfehlung für eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Therapie.

Ziel einer medikamentösen adjuvanten Therapie ist es, das Risiko eines Rezidivs zu verringern und damit die Prognose der Patienten im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu verbessern, ohne deren Lebensqualität zu beeinträchtigen.

Mit Nivolumab wurde erstmals ein Arzneimittel explizit für das vorliegende AWG zugelassen. In der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie CA209-577 reduziert die Behandlung mit Nivolumab das Risiko für ein Rezidiv oder Tod (DFS-Ereignis) um 31 %. Der Vergleich gegenüber Placebo entspricht der durch den G-BA festgelegten ZVT „Beobachtendes Abwarten“.

Damit erfüllt die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zum gegenwärtigen Versorgungsstandard die gesteckten Therapieziele: Das Auftreten von Rezidiven wird statistisch signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß verringert, das krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS) verlängert und die Lebensqualität wird nicht beeinträchtigt. Daher wird Nivolumab zur adjuvanten Behandlung dieser Patienten bereits in der aktuellen Leitlinie der NCCN empfohlen. Auch die DGHO-Leitlinie hebt die ersten Ergebnisse der Zulassungsstudie CA209-577, trotz fehlender Zulassung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (April 2021), bereits positiv hervor.

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	
P	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Rest-erkrankung nach vorheriger neo-adjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	587 – 858

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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			
P	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Rest-erkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Rest-erkrankung nach vorheriger neo-adjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	beträchtlich	587 – 858

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
P	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemo-radiotherapie, in adjuvanter Behandlung	80.231,84 € – 80.515,84 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
P	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, in adjuvanter Behandlung	patientenindividuell unterschiedlich
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)

In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten, die keine gleichzeitige Chemoradiotherapie vor der Operation erhalten hatten, Patienten mit Stadium IV resezierbarer Erkrankung, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen, Patienten mit Infusionsreaktionen, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein.

Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.