

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 Q

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.11.2021

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	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

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: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-649	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMS	Bristol-Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
CPS	Combined Positive Score
DCF	Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EAC	Adenokarzinome des Ösophagus (Esophageal Adenocarcinoma)
ECF	Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil
ECX	Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EOX	Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-G7	Functional Assessment of Cancer Therapy-General, 7 Items
FACT-Ga	Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric
FACT-GaCS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale
FACT-GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy - Item GP5
FLO	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
FLOT	Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel
FOLFOX	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJC	Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
imNW	Immunvermittelte Nebenwirkung
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
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)
PLF	Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
S-1	Tegafur + Gimeracil + Oteracil
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
XELOX	Capecitabin + Oxaliplatin
XP	Capecitabin + Cisplatin
ZdV	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung
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 (40 mg), 11024618 (100 mg)
ICD-10-GM-Code	C15.- Bösartige Neubildung des Ösophagus; C16.- Bösartige Neubildung des Magens (inkl. C16.0 Kardia, d.h. gastroösophagealer Übergang)
Alpha-ID	I127455; I112789; I109991

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 in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren.	19.10.2021	Q
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1		

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
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidierten 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, rezidierten 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
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
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).	28. Juli 2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<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 = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor</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	
Q	Erwachsene Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (Combined Positive Score \geq 5) in Erstlinienbehandlung	<p><i>Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus (EAC-Patientengruppe)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Therapie nach Maßgabe des Arztes⁽¹⁾</u> <p><i>Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Magenkarzinom-Patientengruppe)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit Capecitabin <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure</u> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin</u> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil +/- Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)⁽²⁾

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>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.</p> <p>(1) Zur Therapie nach Maßgabe des Arztes führt der G-BA im Einzelnen aus:</p> <p>„In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapien genannt:</p> <p>S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP], 5-Fluorouracil + Cisplatin, <u>5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure</u> (FLO und <u>FOLFOX</u>), <u>Capecitabin + Oxaliplatin</u>, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF], Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX], Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX], Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF], Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF], 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin, infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime).</p> <p>Jedoch weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf.</p> <p>Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.</p> <p>Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden die oben genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.“</p> <p>(2) Dabei führt der G-BA die Therapieregime FLO, FOLFOX und FLOT explizit als von der ZVT umfasst auf.</p> <p>CPS = Combined Positive Score; EAC = Adenokarzinome des Ösophagus (Esophageal Adenocarcinoma); HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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

Der G-BA setzte die in Tabelle 1-6 aufgeführte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest. Bristol-Myers Squibb (BMS) erachtet auch die nach der ZVT-Festsetzung zugelassene und in aktuellen Leitlinien empfohlene Kombination von Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie (nachfolgend Chemotherapie) als eine Behandlungsoption im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes für Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus (EAC-Patientengruppe).

BMS wählt aus der ZVT-Auswahl FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) sowie XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) als ZVT sowohl für die Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Magenkarzinom-Patientengruppe) als auch für die EAC-Patientengruppe. Denn laut Position des G-BA zur Umsetzung der ZVT sind bei der Magenkarzinom-Patientengruppe die Therapieregime FOLFOX sowie XELOX von der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ZVT umfasst. Des Weiteren werden für die EAC-Patientengruppe u.a. „5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX)“ und „Capecitabin + Oxaliplatin“ genannt und „als geeignete Komparatoren erachtet“. Im Einklang mit der Magenkarzinom-Patientengruppe umfasst „Capecitabin + Oxaliplatin“ auch XELOX. Dieses wird zudem durch die vergleichbare Behandlung in beiden Patientengruppen ([weitestgehend] identische Leitlinienempfehlungen und vergleichbare Ergebnisse für die Behandlung) untermauert.

In der EAC-Patientengruppe bilden FOLFOX und XELOX die Therapie nach Maßgabe des Arztes aufgrund der therapeutischen Gleichwertigkeit der Chemotherapieregime und wegen ihres breiten Einsatzes im Versorgungsalltag sehr gut ab. Zudem kann laut G-BA der Zusatznutzen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Daher sind die Komparatoren der Studie CA209-649 FOLFOX/ XELOX für beide Patientengruppen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen und stellen eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten ZVT für beide Patientengruppen gleichermaßen dar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nachfolgend: Nivolumab + Chemotherapie) im Vergleich zur ZVT wurde in der direkt vergleichenden RCT CA209-649 nachgewiesen.

Die gemeinsame Betrachtung der Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe ist sachgerecht (siehe auch Abschnitt 1.6): Die Studienkomparatoren FOLFOX/ XELOX stellen eine adäquate Umsetzung der ZVT für beide Patientengruppen gleichermaßen dar. Die Behandlung in beiden Patientengruppen ist vergleichbar. Auch in der RCT CA209-649 traten in den beiden Teilpopulationen gleichgerichtete Effekte mit sehr gut vergleichbaren Effektstärken auf (Tabelle 1-7). Zudem zeigte sich kein Beleg für Effektmodifikation durch die Lokalisation des Primärtumors. Die getrennte Darstellung nach Lokalisation des Primärtumors bietet daher keine Mehrinformation, sondern schwächt unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz. Daher leitet BMS den Zusatznutzen basierend auf der gesamten Studienpopulation mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) (PD-L1-positiv-Population) der Studie CA209-649 ab; die beiden Teilpopulationen davon, die Teilpopulation mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) (Magenkarzinom-Teilpopulation) und die EAC-Teilpopulation, werden ergänzend dargestellt.

In der Studie CA209-649 ist bei 42,4 % der Patienten der PD-L1-positiv-Population der HER2-Status der Tumoren unbestimmt. Auf diese Patienten wird entsprechend der vom IQWiG akzeptierten Vorgehensweise der Anteil HER2-Negativer an Patienten mit bekanntem HER2-Status von 76,9 % aus Versorgungsdaten angewendet. Somit ergeben sich insgesamt 89,5 % HER2-Negative, und die gesamte PD-L1-positiv-Population der Studie CA209-649 wird betrachtet.

In Tabelle 1-7 sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab + Chemotherapie gegenüber der ZVT für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie für das gesamte Anwendungsgebiet (Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit einer PD-L1-Tumorexpression

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[CPS \geq 5] bei Erwachsenen) basierend auf erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemäß FACT-Ga) sowie dem beträchtlichen Vorteil beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (Morbidity).

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-649

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben PD-L1-positiv-Population	HR = 0,699 (0,605; 0,806) p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 14,39 vs. 11,10 36-Monats-Überlebensraten: 21,6 % vs. 9,0 %	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Magenkarzinom-Teilpopulation	HR = 0,681 (0,585; 0,792) p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 14,46 vs. 11,10 36-Monats-Überlebensraten: 22,2 % vs. 8,8 %	
EAC-Teilpopulation	HR = 0,734 (0,491; 1,097) p = 0,1291 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 11,24 vs. 11,27 36-Monats-Überlebensraten: 16,4 % vs. 11,4 %	
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidity)		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
PD-L1-positiv-Population Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR: <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,658 (0,531; 0,816), p < 0,0001 Magenkarzinom-Teilpopulation Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR: <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,646 (0,517; 0,807), p < 0,0001 EAC-Teilpopulation Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR: <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,778 (0,402; 1,503), p = 0,1742 	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verbesserung der Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga		
<p>PD-L1-positiv-Population</p> <p>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten MID)</p> <p>statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei allen 3 relevanten Skalenwerten⁽²⁾: HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,547 (0,391; 0,765), p = 0,0009 • FACT-G MID 7,8: 0,607 (0,461; 0,801), p = 0,0010 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,507 (0,383; 0,672), p < 0,0001 <p><i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i></p> <p>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten MID)</p> <p>statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei allen 3 relevanten Skalenwerten⁽²⁾: HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,579 (0,410; 0,819), p = 0,0024 • FACT-G MID 7,8: 0,618 (0,466; 0,820), p = 0,0013 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,503 (0,377; 0,671), p < 0,0001 <p><i>EAC-Teilpopulation</i></p> <p>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten MID)</p> <p>deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei allen 3 relevanten Skalenwerten⁽²⁾: HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,494 (0,164; 1,489), p = 0,1618 • FACT-G MID 7,8: 0,652 (0,274; 1,552), p = 0,3783 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,445 (0,170; 1,167), p = 0,0599 	<p>Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
<p>Jegliches UE</p> <p>PD-L1-positiv-Population</p> <p><i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i></p> <p><i>EAC-Teilpopulation</i></p>	<p>HR = 1,072 (0,938; 1,227) p = 0,3002</p> <p>HR = 1,062 (0,924; 1,220) p = 0,4754</p> <p>HR = 0,878 (0,605; 1,275) p = 0,5186</p>	<p>Zusatznutzen oder Schaden nicht nachgewiesen</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
UE Grad ≥ 3 PD-L1-positiv-Population <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 1,092 (0,938; 1,270) p = 0,2431 HR = 1,062 (0,905; 1,246) p = 0,4569 HR = 1,084 (0,715; 1,646) p = 0,6890	
Schwerwiegende UE (SUE) PD-L1-positiv-Population <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 1,173 (0,971; 1,417) p = 0,0985 HR = 1,136 (0,928; 1,390) p = 0,2142 HR = 1,139 (0,702; 1,849) p = 0,6009	
Therapieabbruch wegen UE PD-L1-positiv-Population <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 1,350 (1,096; 1,664) p = 0,0046 HR = 1,425 (1,143; 1,777) p = 0,0015 HR = 0,908 (0,487; 1,693) p = 0,7574	
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-G7 = Functional Assessment of Cancer Therapy-General, 7 Items; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>(1) Ergebnisse des relevanten Datenschnitts: für Gesamtüberleben 3. Datenschnitt vom Juli 2021 und für die übrigen Endpunkte 1. Datenschnitt vom Juli 2020. Die Zeitpunkte des Database Lock sind angegeben.</p> <p>(2) Der FACT-G7 aufgrund des Fehlens einer validierten MID und die vier Subskalen des FACT-G werden hier nicht betrachtet.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Q	Erwachsene Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) in Erstlinienbehandlung	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
CPS = Combined Positive Score; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1		

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)

In der RCT CA209-649 wurde Nivolumab + FOLFOX/ XELOX direkt mit den Chemotherapieregimen FOLFOX/ XELOX verglichen. Der Prüfarzt legte in dieser Studie vor Randomisierung das jeweilige Chemotherapieregime (FOLFOX oder XELOX) fest. Die Therapie erfolgte somit nach Maßgabe des Arztes. Die in der Studie CA209-649 betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant, die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab + Chemotherapie gegenüber der ZVT im gesamten Anwendungsgebiet sind folgende Ergebnisse in der PD-L1-positiv-Population maßgeblich (Tabelle 1-7):

- Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie beim Gesamtüberleben

Nivolumab + FOLFOX/ XELOX reduzierte das Sterberisiko statistisch signifikant um 30 % gegenüber FOLFOX/ XELOX (HR für das Gesamtüberleben: 0,70 (95 %-KI: 0,61; 0,81), $p < 0,0001$). Die mediane Überlebenszeit war unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

14,39 Monaten (95 %-KI: 13,08; 16,23) um 3,29 Monate länger als unter FOLFOX/ XELOX (11,10 Monate (95 %-KI: 10,02; 12,09)). Auch bei der 36-Monats-Überlebensrate zeigte sich ein statistisch signifikanter erheblicher Vorteil. Diese war unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (21,6 % (95 %-KI: 17,8 %; 25,6 %)) 2,4-mal höher als unter FOLFOX/ XELOX (9,0 % (95 %-KI: 6,2 %; 12,2 %)).

▪ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie bei der Morbidität

Nivolumab + FOLFOX/ XELOX reduzierte das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS um 34 % gegenüber FOLFOX/ XELOX (HR und p-Werte der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ZdV) siehe Tabelle 1-7). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands war in der Nivolumab + FOLFOX/ XELOX-Gruppe um 7,52 Monate länger als in der FOLFOX/ XELOX-Gruppe.

Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wird als schwerwiegend eingestuft, weil die Ausgangssituation der Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus durch schwerwiegende und für die Patienten bedeutsame Symptome geprägt ist wie insbesondere Dysphagie, Odynophagie, rezidivierendes Erbrechen, Gewichtsverlust, frühes Sättigungsgefühl, thorakale Schmerzen, gastrointestinale Blutung und Appetitlosigkeit.

▪ Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie bei gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga

Nivolumab + FOLFOX/ XELOX reduzierte das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität bei allen drei relevanten Skalenwerten statistisch signifikant um 39 % bis 49 % gegenüber FOLFOX/ XELOX (HR und p-Werte der Hauptanalyse der ZdV siehe Tabelle 1-7). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei FACT-G um 7,89 Monate und bei FACT-GaCS um 16,07 Monate länger als in der FOLFOX/ XELOX-Gruppe sowie für FACT-Ga noch nicht erreicht.

▪ Verträglichkeit: Insgesamt kein Zusatznutzen oder Schaden nachgewiesen

Für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX und für Therapieabbruch wegen UE ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (HR und p-Werte siehe Tabelle 1-7).

In der Gesamtschau der UE waren jegliches UE, UE Grad ≥ 3 und SUE vergleichbar zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX, obwohl Nivolumab im Verumarm zusätzlich zur Chemotherapie des Kontrollarms gegeben wurde. Die Patienten können trotz der unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX auftretenden UE eine relativ lange

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeit behandelt werden, und auch bei Therapieabbruch wegen UE profitieren die meisten Patienten von einem lang anhaltenden Ansprechen. Die beobachteten UE sind mit den bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut behandelbar. Ein geeignetes Management im Umgang mit UE in der klinischen Praxis (intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose sowie frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern und führt zu keiner generellen Einschränkung der Therapie.

Zudem beeinträchtigen die UE die Lebensqualität nicht. Vielmehr zeigte sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Ga in der Studie CA209-649 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (Tabelle 1-7). Darüber hinaus machten gemäß FACT-GP5-Item die Nebenwirkungen der Behandlung 66 % bis 86 % der Patienten im Nivolumab + FOLFOX/ XELOX-Arm im Zeitverlauf „gar nicht“ oder „ein wenig“ zu schaffen. Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

Zusammenfassend führt der Unterschied beim Therapieabbruch wegen UE zu keinen relevanten Einbußen bei der Verträglichkeit in der Gesamtbetrachtung und beeinträchtigt auch die anderen Endpunktkategorien nicht. Unter Berücksichtigung der Schwere der Grunderkrankung ist für die Verträglichkeit damit insgesamt ein Zusatznutzen oder Schaden für das gesamte Anwendungsgebiet nicht nachgewiesen.

In den beiden Teilpopulationen zeigten sich konsistente Ergebnisse: In der Magenkarzinom-Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für das Gesamtüberleben sowie für die Hauptanalysen zur Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Ga (bei allen drei relevanten Skalenwerten) sowie Konsistenz bei der Verträglichkeit. In der EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für das Gesamtüberleben sowie für die Hauptanalysen zur Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Ga (bei allen drei relevanten Skalenwerten) mit Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der PD-L1-positiv-Population. Bei der Verträglichkeit zeigte sich ein konsistentes Ergebnis für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und SUE sowie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX für Therapieabbruch wegen UE (Tabelle 1-7).

In der Gesamtschau ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie im gesamten Anwendungsgebiet (Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 5) bei Erwachsenen), da es sich gegenüber der ZVT insgesamt um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt ist Hinweis aufgrund der hohen Aussagekraft der RCT CA209-649 mit dem direkten Vergleich vs. eine vom G-BA festgelegte ZVT-Option.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) in Erstlinienbehandlung.

Die S3-Leitlinien zu Magen- und Ösophaguskarzinomen bezeichnen ausschließlich im palliativen Setting eine Therapie als „Erstlinientherapie“. Nivolumab ist somit im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich zur palliativen Therapie zugelassen.

Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (GEJC) zählen laut ICD-10-Klassifikation zu den Magenkarzinomen und werden daher im Folgenden grundsätzlich unter dem Begriff Magenkarzinome subsumiert.

Die gemeinsame Betrachtung der Krebsentitäten Magenkarzinome (inkl. GEJC) und EAC hinsichtlich ihrer Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet sachgerecht: Magenkarzinome sind fast ausschließlich Adenokarzinome und die Adenokarzinome des Ösophagus (EAC) treten fast ausschließlich im unteren Teil des Ösophagus am Übergang zum Magen auf. Basierend auf der benachbarten Lokalisation und derselben Histologie sind für die Behandlung die Leitlinienempfehlungen weitestgehend identisch und die Ergebnisse vergleichbar. Zudem hat der G-BA bei Beauftragung der Expertengruppe Off-Label bereits eine zusammenfassende Bearbeitung der beiden Krebsentitäten als sinnhaft angesehen.

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)

Magen- und Ösophaguskarzinome zählen zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Die Prognose für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist sehr

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ungünstig. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die größte Patientengruppe des Anwendungsgebiets, nämlich Patienten mit Magen- oder Ösophaguskarzinomen im Stadium IV, nur zwischen 3 % und 5 %. Die schlechte Prognose im Anwendungsgebiet resultiert auch daraus, dass die Diagnose oft erst bei Erreichen eines fortgeschrittenen oder metastasierten Stadiums gestellt wird. So hat etwa jedes dritte Karzinom des Magens bzw. des Ösophagus bei Diagnosestellung bereits metastasiert (Stadium IV).

Die mediane Überlebenszeit (OS) unter dem bisherigen Standard, einer Chemotherapie, beträgt nur ca. 8 bis 11 Monate. Nach vielen Jahren ohne therapeutische Fortschritte im vorliegenden Anwendungsgebiet in seiner Gesamtheit (HER2-negative fortgeschrittene oder metastasierte Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression) besteht weiterhin ein hoher Bedarf an Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und zu Erhalt/Verbesserung der Lebensqualität führen. Nivolumab + Chemotherapie kann diesen Bedarf erfüllen, da diese Kombination nachweislich zu einer Verbesserung in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität mit insgesamt erheblichem Ausmaß bei einem gut charakterisierten und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil führt. Daher wird Nivolumab + Chemotherapie bereits in den aktuellen NCCN-Leitlinien empfohlen. Auch die DGHO-Leitlinien heben die ersten Ergebnisse der Zulassungsstudie CA209-649 trotz fehlender Zulassung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (März bzw. 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	
Q	Erwachsene Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) in Erstlinienbehandlung	320 – 1.948
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
CPS = Combined Positive Score; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Q	Erwachsene Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) in Erstlinienbehandlung	Erwachsene Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) in Erstlinienbehandlung	Erheblich	320 – 1.948
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>CPS = Combined Positive Score; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1</p>				

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	
Q	Erwachsene Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 5) in Erstlinienbehandlung	86.849,91 € – 133.963,16 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
CPS = Combined Positive Score; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

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			
Q	Erwachsene Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumor-expression (CPS \geq 5) in Erstlinienbehandlung	Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie	Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe	5.758,95 € – 52.872,20 €
		Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie	EAC-Patientengruppe	106.082,83 € – 153.196,08 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>CPS = Combined Positive Score; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1</p>				

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 für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Die Patienten sollten basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten PD-L1-Tumorexpression ($CPS \geq 5$) identifiziert werden. Dabei ist für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.

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. Wenn Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag.

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

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen, Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, Patienten mit systemischer Immunsuppression, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die 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) 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.