

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 R

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.04.2022

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.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

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	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ auf Basis der Studie CA209-274 (Teilpopulation A, Patienten mit PD-L1 TC \geq 1%).....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

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
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (<i>Classical Hodgkin Lymphoma</i>)
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DFS	Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-Free Survival</i>)
DMFS	Fernmetastasenfreies Überleben (<i>Distant Metastasis-Free Survival</i>)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EQ-5D-3L VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HR	Hazard Ratio
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MIUC	Muskelinvasives Urothelkarzinom
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
NUTRFS	<i>Non-Urothelial recurrence free survival</i>
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (<i>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</i>)
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SUE	Schwerwiegende UE
TC	Tumorzelle (<i>Tumor cell</i>)
TTR	Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder krankheitsbedingten Tod (<i>Time to recurrence</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
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:	L01FF01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42048
Pharmazentralnummer (PZN)	11024601 11024618 17197047
ICD-10-GM-Code	C65, C66, C67.0, C67.1, C67.2, C67.3, C67.4, C67.5, C67.6, C67.7, C67.8, C67.9, C68.0, C68.9
Alpha-ID	I20221, I22612, I14599, I15093, I15359, I15410, I15290, I14847, I20690, I22503, I104386, I14334, I22754, I22909

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 des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert.	1. April 2022	R
a: Angabe „A“ bis „Z“. MIUC: Muskelinvasives Urothelkarzinom; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>		

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)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p> <p>Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO[®] mit Beschluss der Europäischen Kommission^a:</p> <p>OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p>	<p>20. Juli 2015</p> <p>28. Oktober 2015</p>
<p>OPDIVO ist als Monotherapie^b zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.^c</p>	<p>04. April 2016</p>
<p>OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.</p>	<p>04. April 2016</p>
<p>OPDIVO ist in Kombination^d mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>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</p>	<p>11. Mai 2016</p>
<p>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.</p>	<p>21. November 2016</p>
<p>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</p>	<p>28. April 2017</p>
<p>OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.</p>	<p>02. Juni 2017</p>
<p>OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1).^f</p>	<p>30. Juli 2018</p>
<p>OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).^f</p>	<p>11. Januar 2019</p>
<p>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.</p>	<p>05. November 2020</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
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. Oktober 2021
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	01. April 2022
OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	01. April 2022
<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 (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>); ASCT: autologe Stammzelltransplantation (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>); cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom (<i>Classical Hodgkin Lymphoma</i>); CPS: <i>Combined Positive Score</i>; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<i>(Epidermal Growth Factor Receptor); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2); 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)</i>	

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	
R	Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie <u>nicht</u> geeignet sind (Teilpopulation A).	Beobachtendes Abwarten
R	Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (Teilpopulation B).	Cisplatin + Gemcitabin <i>oder</i> Cisplatin + Methotrexat

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.
PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat am 07.10.2020 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung mit der Geschäftsstelle des G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung: 2020-B-205).

Zur Frage der zVT führte der G-BA dabei Folgendes aus: Gemäß Leitlinien-Empfehlung und den Ausführungen der Fachgesellschaften wird für das vorliegende Anwendungsgebiet, d. h. für Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom und hohem Rezidivrisiko (\geq pT3 und / oder pN+) nach einer vollständigen Resektion, eine Cisplatin-basierte Chemotherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

empfohlen. Als geeignet sieht der G-BA dafür gemäß Zulassungsstatus eine Kombinationstherapie aus **Cisplatin und Gemcitabin** oder aus **Cisplatin und Methotrexat** an. Die Cisplatin-basierte Therapie sei dabei ausschließlich für Patienten vorgesehen, die für eine solche Therapie geeignet sind und zudem keine Cisplatin-basierte neoadjuvante Therapie erhalten haben.

Sind Patienten für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet, liegt keine alternative Behandlungsempfehlung für eine adjuvante Therapie vor. Nicht geeignet sind Patienten, die bspw. aufgrund eines schlechten Gesamtzustands oder einer schlechten Nierenfunktion nicht mit Cisplatin behandelt werden können. Für diese Population legt der G-BA als zVT **beobachtendes Abwarten** fest. Die Operationalisierung des beobachtenden Abwartens im Rahmen von klinischen Studien kann laut G-BA mit Hilfe einer Placebo-Gabe erfolgen.

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)

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden ausschließlich Studien identifiziert, die die Behandlung mit Nivolumab bei Patienten, die nicht für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind (Teilpopulation A), untersuchen. Alle folgenden Angaben beziehen sich daher auf diese Teilpopulation.

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Studie CA209-274 herangezogen. Bei der Studie CA209-274 handelt es sich um eine multizentrische, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte RCT mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms zu untersuchen. Die Studie umfasst Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %, die nach radikaler Resektion (radikale Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie) ein hohes Rezidivrisiko aufweisen.

Da es sich um eine RCT handelt, entspricht die Studie CA209-274 dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus ist die Studie endpunktübergreifend durch ein niedriges Verzerrungspotential und somit durch eine hohe Aussagesicherheit gekennzeichnet. Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DFS wird als niedrig eingestuft. Für alle anderen Endpunkte ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Ergebnisse der Studie CA209-274 sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Analysen der patientenrelevanten Endpunkte basieren auf dem 1. Datenschnitt vom 27. August 2020 bzw. dem 2. Datenschnitt vom 01. Februar 2021. Im Folgenden leitet BMS den Zusatznutzen basierend auf der Studie CA209-274 im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ ab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ auf Basis der Studie CA209-274 (Teilpopulation A, Patienten mit PD-L1 TC \geq 1%)

Endpunkt ¹	Effektschätzer (Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Morbidität			
Krankheitsfreies Überleben (DFS) ²	<u>1. Datenschnitt (August 2020)</u> HR [95 % KI]: 0,545 [0,386; 0,769] <u>2. Datenschnitt (Februar 2021)</u> HR [95 % KI]: 0,531 [0,378; 0,746]	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (Dauerhafte Verschlechterung um \geq 10 Punkte)			
Fatigue	HR [95 % KI]: 0,989 [0,642; 1,522]	Geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Nausea und Erbrechen	HR [95 % KI]: 0,945 [0,419; 2,132]		
Schmerz	HR [95 % KI]: 0,582 [0,370; 0,917]		
Dyspnoe	HR [95 % KI]: 0,894 [0,502; 1,592]		
Schlaflosigkeit	HR [95 % KI]: 0,432 [0,224; 0,830]		
Appetitminderung	HR [95 % KI]: 0,920 [0,503; 1,682]		
Obstipation	HR [95 % KI]: 0,690 [0,369; 1,289]		
Diarrhoe	HR [95 % KI]: 0,736 [0,355; 1,524]		
Finanzielle Schwierigkeiten	HR [95 % KI]: 0,585 [0,290; 1,179]		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS Dauerhafte Verschlechterung um \geq 7 Punkte	HR [95 % KI]: 0,568 [0,374; 0,863]	Beträchtlicher Zusatznutzen	Anhaltspunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ¹	Effektschätzer (Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Lebensqualität			
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (Dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)			
Körperliche Funktion	HR [95 % KI]: 0,624 [0,366; 1,063]	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Rollenfunktion	HR [95 % KI]: 0,703 [0,432; 1,143]		
Emotionale Funktion	HR [95 % KI]: 0,783 [0,419; 1,461]		
Kognitive Funktion	HR [95 % KI]: 0,831 [0,511; 1,353]		
Soziale Funktion	HR [95 % KI]: 0,959 [0,561; 1,640]		
Globaler Gesundheitszustand	HR [95 % KI]: 0,671 [0,392; 1,146]		
Verträglichkeit			
<i>UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>			
UE Grad ≥ 3	HR [95 % KI]: 1,284 [0,911; 1,810]	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
SUE	HR [95 % KI]: 0,843 [0,576; 1,234]		
Therapieabbrüche aufgrund UE	HR [95 % KI]: 1,944 [1,022; 3,697]		
DFS: Krankheitsfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i> ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegende UE; TC: Tumorzelle; UE: Unerwünschte Ereignisse			
¹ Sofern nicht anders angegeben, basieren sämtliche in der Tabelle dargestellten Ergebnisse auf dem Datenschnitt aus August 2020.			
² Ohne Zensierung der Folgetherapien.			

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	
R	Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie <u>nicht</u> geeignet sind (Teilpopulation A).	ja
R	Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (Teilpopulation B).	nein

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)

Mortalität

Das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS, **Mortalität**) ist ein sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie CA209-274. Die erforderliche Signifikanzschwelle wurde zum Zeitpunkt der ersten OS-Interimsanalyse im Februar 2021 nicht erreicht.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben

Die Ergebnisse der Studie CA209-274 zeigen, dass das DFS unter Nivolumab gegenüber Placebo statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert wurde (Datenschnitt August 2020: HR = 0,545 [95 %-KI: 0,386; 0,769], p = 0,0005; Datenschnitt Februar 2021: HR = 0,531 [95 %-KI: 0,378; 0,746], p = 0,0002). Dabei konnte das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder vorher zu versterben, bei den Patienten unter Nivolumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Gabe um 45 % (Datenschnitt August 2020) bzw. 47 % (Datenschnitt Februar 2021) deutlich reduziert werden. Das mediane krankheitsfreie Überleben der Patienten im Nivolumab-Behandlungsarm wurde zum Zeitpunkt der Datenschnitte noch nicht erreicht. Bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm betrug das mediane krankheitsfreie Überleben zu beiden Datenschnitten etwa 8,4 Monate.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zusatzanalyse der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder zum vorherigen krankheitsbedingten Tod (TTR) bestätigt diesen Effekt (Datenschnitt August 2020: Ereignis-spezifisches HR = 0,518 [95 %-KI: 0,362; 0,742]; Datenschnitt Februar 2021: Ereignis-spezifisches HR = 0,512 [95 %-KI: 0,359; 0,729]). Neben dem TTR wurden als Zusatzanalysen zudem das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) und das *Non-Urothelial recurrence free survival* (NUTRFS) ausgewertet, bei denen nur Fernmetastasen bzw. nur lokale Metastasen außerhalb des ableitenden Harntraktes und Fernmetastasen als Ereignisse in die Analyse eingingen. Beide Analysen bestätigen den Vorteil von Nivolumab im Hinblick auf die Vermeidung von Rezidiven (DMFS Datenschnitt August 2020: HR = 0,614 [95 %-KI: 0,419; 0,901], p = 0,0119; Datenschnitt Februar 2021: HR = 0,604 [95 %-KI: 0,414; 0,880], p = 0,0082; NUTRFS Datenschnitt August 2020: HR = 0,554 [95 %-KI: 0,391; 0,785], p = 0,0008; Datenschnitt Februar 2021: HR = 0,544 [95 %-KI: 0,386; 0,768], p = 0,0004).

Das Verhindern von Rezidiven ist das zentrale Therapieziel im kurativen Therapieansatz der adjuvanten Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms. Tritt ein Rezidiv auf, wechselt der Patient meist aus dem kurativen in das palliative Therapiesetting, sodass das Auftreten von Rezidiven als Versagen des Therapieansatzes gewertet werden kann. Der durch Nivolumab bedingte Vorteil im Hinblick auf das DFS entspricht in diesem Kontext einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Damit ergibt sich für den Endpunkt DFS nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Nivolumab gegenüber der zVT.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Die Erhebung der Symptomatik, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptome um ≥ 10 Punkte (validierte MID) gemäß des EORTC QLQ-C30, zeigt für die Skalen Schmerz und Schlaflosigkeit einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Nivolumab gegenüber Placebo (Schmerz: HR = 0,582; 95 %-KI [0,370; 0,917], p = 0,0267; Schlaflosigkeit: HR = 0,432; 95 %-KI [0,224; 0,830], p = 0,0024).

Für die übrigen Skalen zeigt sich zusätzlich ein in sich konsistenter numerischer Vorteil zugunsten von Nivolumab. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch jedoch nicht signifikant.

Das krankheitsbedingte Symptom Schmerzen wird als schwerwiegend eingestuft, da es für das MIUC charakteristisch ist und für die betroffenen Patienten ein bedeutendes Symptom darstellt. Die krankheitsbedingte Schlaflosigkeit wird als nicht schwerwiegendes Symptom eingestuft.

Die Verringerung des Symptoms Schmerz ist eine Abschwächung schwerwiegender Symptome. Demnach ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt** auf einen **geringen Zusatznutzen** für Nivolumab bei der Symptomatik erhoben mittels des EORTC QLQ-C30.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS

Die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands um ≥ 7 Punkte (validierte MID) gemäß

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der EQ-5D-3L VAS, zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Nivolumab gegenüber Placebo (HR = 0,568 [95 %-KI: 0,374; 0,863], p = 0,0110).

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind nach der radikalen Resektion potenziell tumorfrei und gelten als geheilt. Eine Verschlechterung des Allgemeinzustands ist primär dann zu erwarten, wenn bei den Patienten ein Rezidiv bzw. Metastasen auftreten. Dies geht in der Regel mit dem Wechsel in ein palliatives Therapiesetting einher und ist für die Prognose der Patienten von großer Bedeutung. Dementsprechend wird die Verschlechterung des Allgemeinzustands gemäß EQ-5D-3L VAS als schwerwiegendes Symptom eingestuft wird.

Die Reduktion der Verschlechterung des Allgemeinzustands ist eine Abschwächung schwerwiegender Symptome. Demnach ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Nivolumab hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands erhoben mittels der EQ-5D-3L VAS.

Lebensqualität*Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30*

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 10 Punkte (validierte MID) gemäß des EORTC QLQ-C30, zeigt weder für eine der Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion noch für den globalen Gesundheitszustand einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit zeigt sich für die aktive Therapie mit Nivolumab gegenüber Placebo kein klinisch relevanter Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dennoch ist über alle Skalen ein in sich konsistenter numerischer Vorteil zugunsten von Nivolumab zu beobachten. Trotz Gabe einer aktiven Therapie wurde somit die Lebensqualität der Patienten, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, über den gesamten Therapieverlauf erhalten. Dies ist aus klinischer Sicht besonders relevant, da es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um Patienten nach einer radikalen Zystektomie bzw. Ureterektomie mit Nephrektomie handelt. Diese Patienten sind potenziell tumorfrei und gelten als geheilt, solange kein Rezidiv auftritt. Insofern ist es bereits als Erfolg zu bewerten, wenn eine zusätzliche Therapie (hier: Nivolumab) nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität verbunden ist.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für Nivolumab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des EORTC QLQ-C30 **nicht belegt**.

Verträglichkeit

Für die Zeit bis zum Auftreten eines UE Grad ≥ 3 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Nivolumab gegenüber Placebo (HR = 1,284 [95 %-KI: 0,911; 1,810], p = 0,1542). Für die Zeit bis zum Auftreten eines SUE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und Placebo beobachtet werden (HR = 0,843 [95 %-KI: 0,576; 1,234], p = 0,1542). Für die Therapieabbrüche aufgrund von UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Nivolumab im Vergleich zu Placebo (HR = 1,944 [95 %-KI: 1,022;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

3,697], $p \leq 0,0389$). Therapieabbrüche ($\text{Grad} \geq 3$) erfolgten unter Nivolumab-Behandlung hauptsächlich aufgrund von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, während unter Placebo-Behandlung Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts den häufigsten Grund darstellen.

Bei der Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zur Verträglichkeit muss der zuvor beschriebene signifikante und klinisch relevante Vorteil der Behandlung mit Nivolumab gegenüber Placebo hinsichtlich des DFS berücksichtigt werden. Das muskelinvasive Urothelkarzinom stellt, insbesondere bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko, eine Erkrankung mit äußerst schlechter Prognose dar. Für Patienten, die für eine Cisplatin-basierte adjuvante Chemotherapie nicht geeignet sind, diese ablehnen oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, besteht keine aktive Therapiealternative. Der Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Nivolumab zeigt sich bei den UE, die zu einem Therapieabbruch führen. Dabei ist zu bedenken, dass der Vergleich von Nivolumab innerhalb der Studie entsprechend der zVT „beobachtendes Abwarten“ gegenüber einem Placebo erfolgt. Während bei Patienten, die mit Nivolumab behandelt werden, bei Auftreten definierter, schwergradiger UE die Behandlung gemäß Fachinformation abgebrochen werden muss, trifft dies auf Patienten, die lediglich ein Placebo bekommen, nicht zu. Da die Patienten somit keine aktive Therapie erhalten, die sie abbrechen könnten, liegt hier kein tatsächlicher Nachteil für die Patienten vor. Darüber hinaus fallen Patienten, die die Behandlung mit Nivolumab abbrechen, im Anschluss an die Behandlung per se auf beobachtendes Abwarten zurück, sie können jedoch bis dahin von der aktiven Therapie mit Nivolumab profitieren. Zudem weisen die Patienten trotz der häufigeren Therapieabbrüche aufgrund von UE keinen Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ für die Endpunktkategorie Verträglichkeit **nicht belegt**.

Subgruppenanalyse

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen konsistent zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Bei der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studie CA209-274 handelt es sich um eine multizentrische RCT, wobei fast die Hälfte aller Studienteilnehmer in Europa behandelt wurde. Daher und aufgrund der wesentlichen Charakteristika der untersuchten Patientenpopulation lassen sich die Ergebnisse der Studie CA209-274 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das muskelinvasive Urothelkarzinom stellt, insbesondere bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko, auch heute noch eine aggressive Tumorerkrankung mit schlechter Prognose dar. Ein Patient mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, der sich einer radikalen Resektion unterzieht,

befindet sich zunächst in einem kurativen Therapieansatz, d. h., das Ziel der Therapie ist die Heilung des Patienten von der Tumorerkrankung. Bei einer radikalen Resektion der Harnblase bzw. einer Niere mit Ureter, können jedoch einzelne Metastasen bzw. Tumorzellen im Körper verbleiben, die in Folge zur Bildung eines Rezidivs führen. Tritt ein Rezidiv auf, wechselt der Patient meist aus dem kurativen in das palliative Therapiesetting. Das Auftreten eines Rezidivs kennzeichnet demnach das Versagen des kurativen Therapieansatzes und stellt somit einen unmittelbar patientenrelevanten Faktor dar. Derzeit stellt die einzige Therapieoption in der adjuvanten Behandlung eine Cisplatin-basierte Chemotherapie dar, die jedoch aufgrund verschiedener physiologischer Aspekte nur bei einem Teil der Population angewendet werden kann.

Teilpopulation A – Patienten im Anwendungsgebiet, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind

Für Teilpopulation A – erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit PD-L1-Expression $TC \geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, die nicht für eine adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind – zeigt sich der beträchtliche Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der durch den G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ in der signifikanten Vermeidung der auftretenden Rezidive. Dabei ist neben der signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens auch die signifikante Vermeidung des Auftretens von Fernmetastasen zu bedenken, die für den Patienten mit einer besonders schlechten Prognose einhergeht. Zudem ist auch die Anzahl der lokal auftretenden Rezidive unter Nivolumab-Behandlung signifikant reduziert. In der Gesamtschau bestätigen alle Zusatz- und Sensitivitätsanalysen des DFS den signifikanten Vorteil der Behandlung mit Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ hinsichtlich der Vermeidung des Auftretens von lokalen oder Fernrezidiven.

Zusätzlich zur signifikanten Reduktion der Rezidive zeigt sich der Zusatznutzen von Nivolumab sowohl in der Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms Schmerz als auch in der spürbaren Linderung der Erkrankung hinsichtlich des Gesundheitszustands der betroffenen Patienten.

Es ist zudem zu beachten, dass der Vergleich von Nivolumab innerhalb der Studie entsprechend der zVT „beobachtendes Abwarten“ gegenüber einem Placebo erfolgt. Dennoch zeigt sich bei den Patienten unter Nivolumab-Behandlung keine Einschränkung hinsichtlich der Symptomatik und Lebensqualität; ganz im Gegenteil, sämtliche zur Symptomatik und Lebensqualität untersuchten Skalen liegen unter Nivolumab konsistent numerisch besser als unter Placebo. Somit können die Patienten unter Nivolumab-Behandlung ihr krankheitsfreies Überleben ohne eine Reduktion ihrer Lebensqualität, Beeinträchtigung ihres Gesundheitszustandes oder wesentliche Einbußen bei Sicherheit und Verträglichkeit signifikant verlängern.

Aus Sicht von BMS besteht für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet somit ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“.

Teilpopulation B – Patienten im Anwendungsgebiet, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind

Für Teilpopulation B – erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit PD-L1-Expression $TC \geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind – konnten im Rahmen der Informationsbeschaffung keine Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT identifiziert werden.

Ein Zusatznutzen für Nivolumab ist demnach in dieser Teilpopulation nicht belegt.

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 indiziert bei Erwachsenen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach einer radikalen Resektion des MIUC (radikale Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie). Ein hohes Rezidivrisiko liegt bei Patienten mit UICC-Stadium \geq III und bei Patienten, deren Tumor nach einer neoadjuvanten Therapie als \geq ypT2 oder ypN+ klassifiziert wird, vor.

Maligne Tumoren des Urothels treten überwiegend in der Harnblase auf (90 %). Sie sind durch eine besondere Aggressivität bzgl. der Rezidiv- und Progressionshäufigkeit charakterisiert. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom bei maximal 66 %.

Die Therapie des Urothelkarzinoms erfolgt in Abhängigkeit des histologischen Befunds sowie weiterer Faktoren. Bei einem muskelinvasiven Urothelkarzinom wird i. d. R. eine vollständige Entfernung der Harnblase bzw. der Niere mitsamt Ureter vorgenommen. Betroffene Patienten sollen über die Möglichkeit einer (neo-)adjuvanten Therapie aufgeklärt werden, wobei bis jetzt ausschließlich Cisplatin-basierte Chemotherapien dafür zur Verfügung standen. Eine Vielzahl der Patienten ist u. a. aufgrund ihres Allgemeinzustands für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet.

Der G-BA hat eine Einteilung der Zielpopulation in Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind (**Teilpopulation A**) und solche, die dafür geeignet sind (**Teilpopulation B**), vorgenommen (Beratungsanforderung: 2020-B-205).

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom haben aufgrund der hohen Tumoraggressivität eine schlechte Verlaufsprognose. Als Standardtherapie wird ein chirurgischer Eingriff mit kurativer Absicht vorgenommen (radikale Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie), wobei in 30 – 50 % der Fälle nach einer radikalen Zystektomie ein Rezidiv auftritt. Für geeignete Patienten wird deshalb zusätzlich eine adjuvante Therapie in Form einer Cisplatin-basierten Behandlung empfohlen. Etwa 62,5 – 68,0 % der Patienten sind nicht für eine adjuvante Therapie geeignet und können daher derzeit nicht adjuvant behandelt werden. Der therapeutische Bedarf bei diesen Patienten ist durch das hohe Rezidivrisiko entsprechend erheblich.

Durch die Therapie mit Nivolumab kann der erhebliche therapeutische Bedarf erstmals gedeckt werden. In der Zulassungsstudie CA209-274 konnte für diese Population das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, bei den Patienten unter Nivolumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Gabe um mehr als 45 % deutlich reduziert werden.

Nivolumab ist die derzeit einzige wirksame und gut verträgliche adjuvante Therapie für Patienten, die nicht für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind. Die signifikante Verlängerung des Überlebens ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Nivolumab ist insbesondere in diesem kurativen Therapiesetting von zentraler Bedeutung.

Für die Gruppe der Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, stellt Nivolumab ebenfalls eine gut verträgliche und wirksame Therapiealternative dar, auch wenn für diese Nutzenbewertung keine vergleichenden Daten gegenüber der Chemotherapie vorgelegt werden können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
R	Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie <u>nicht</u> geeignet sind (Teilpopulation A).	684 – 827
R	Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (Teilpopulation B).	350 – 456

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
R	Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion	Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie <u>nicht</u> geeignet sind (Teilpopulation A)	Beträchtlicher Zusatznutzen	684 – 827
R	Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion	Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (Teilpopulation B)	Zusatznutzen nicht belegt	350 – 456

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 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	
R	Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion.	76.848,72 € – 77.771,72 €
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)

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			
Teilpopulation A (Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Therapie <u>nicht</u> geeignet sind)				
R	Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko	Beobachtendes Abwarten	Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie <u>nicht</u> geeignet sind (Teilpopulation A)	Patientenindividuell unterschiedlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	nach radikaler Resektion			
Teilpopulation B (Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind)				
R	Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion	Cisplatin + Gemcitabin	Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (Teilpopulation B)	14.080,02 € – 14.347,10 €
R	Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion	Cisplatin + Methotrexat	Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (Teilpopulation B)	7.428,68 € – 7.629,15 €
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, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, 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) 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kontaktinformationen des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.