

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1T

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	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-648 (Patienten mit PD-L1 TC \geq 1 %)	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>)
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>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
ECS	<i>Esophageal Cancer Subscale</i>
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala</i>
EWB	Emotionales Wohlbefinden (<i>Emotional Well-Being</i>)
FACT-E	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>
FACT-G7	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-Item Version</i>
FWB	Funktionales Wohlbefinden (<i>Functional Well-Being</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe – German Modification (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision – German Modification</i>)
KI	Konfidenzintervall
MID	<i>Minimal Important Difference</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MIUC	Muskelinvasives Urothelkarzinom (<i>Muscle-Invasive Urothelial Cancer</i>)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)
PT	<i>Preferred Term</i>
PWB	Körperliches Wohlbefinden (<i>Physical Well-Being</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (<i>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</i>)
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SWB	Soziales Wohlbefinden (<i>Social Well-Being</i>)
SUE	Schwerwiegende(s) UE
TC	Tumorzellen (<i>Tumor Cells</i>)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>)
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	C15
Alpha-ID	I113992

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 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). ^b	01.04.2022	T
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO[®] zu entnehmen.</p> <p>PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i></p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO [®] ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016
OPDIVO [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	1. April 2022
OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1)	1. 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 (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>); MIUC: Muskelinvasives Urothelkarzinom (<i>Muscle-Invasive Urothelial Cancer</i>); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-small Cell Lung Cancer</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i>; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>); SCCHN: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (<i>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</i>).</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	
T	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i></p>		

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fand am 25. Februar 2021 statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2020-B-376 dokumentiert.

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt der darin benannten zVT Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (Chemotherapie).

Zur Erstlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus stehen gemäß Zulassungsstatus die Wirkstoffe 5-Fluorouracil (5-FU), Cisplatin und Mitomycin zur Verfügung. Mitomycin spielt jedoch weder in den Therapieleitlinien noch in der Versorgungsrealität eine relevante Rolle. Seit Juni 2021 ist für Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und einem *Programmed Death-Ligand 1 Combined*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Score (PD-L1 CPS) ≥ 10 auch Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie als Erstlinienbehandlung zugelassen, dessen Zusatznutzen gegenüber Chemotherapie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vom G-BA noch untersucht wurde. Die Kombination aus Cisplatin und 5-FU entspricht den aktuellen Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie und bildet die deutsche Versorgungspraxis adäquat ab.

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)

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Cisplatin in Kombination mit 5-FU“ im vorliegenden Anwendungsgebiet stand die randomisierte, kontrollierte, offene, internationale, drei-armige Phase-III-Zulassungsstudie CA209-648 zur Verfügung. Sie entspricht nach Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach Tumorzell (TC; *Tumor cells*)-PD-L1-Expression, geographischer Region, *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS) und Anzahl an Organen mit Metastasen, sodass diesbezüglich von einer Ausgewogenheit der Behandlungsarme innerhalb der Studie ausgegangen werden kann. Von der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen. Die interne Validität der Studie war gewährleistet. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen würden; es ist somit als niedrig einzustufen.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS; *Overall Survival*) wurde als niedrig eingestuft. Für alle anderen Endpunkte ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Im Folgenden beschreibt BMS die Ergebnisse im Vergleich zur zVT mithilfe der Studie CA209-648 der Zulassung entsprechend basierend auf der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %.

Mortalität

Hinsichtlich des OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber dem Kontrollarm (*Hazard Ratio* [HR] = 0,63 [95 %-KI: 0,49; 0,82], $p = 0,0004$). Das Sterberisiko war um etwa 37 % reduziert.

Die mediane Überlebenszeit betrug unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab 13,7 Monate und im Kontrollarm 9,1 Monate.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die 21-Monats-Überlebensrate war im Nivolumab + Ipilimumab-Arm mit 37,0 % im Vergleich zum Chemotherapie-Arm mit 14,8 % deutlich höher.

Morbidität

Die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D-3L (*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version*) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß *Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal* (FACT-E) zeigten für die Subskalen körperliches Wohlbefinden (PWB; *Physical Well-Being*) und emotionales Wohlbefinden (EWB; *Emotional Well-Being*) jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber dem Kontrollarm (siehe Tabelle 1-8). Für die restlichen Skalen und Gesamtscores zum FACT-E Fragebogens zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Verträglichkeit

Unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zeigte sich zwar gegenüber Chemotherapie ein statistisch signifikant geringeres Risiko für jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) (HR = 0,52 [95 %-KI: 0,41; 0,66], $p < 0,0001$), dem gegenüber steht jedoch ein statistisch signifikant höheres Risiko für schwerwiegende UE (SUE) (HR = 1,42 [95 %-KI: 1,06; 1,90], $p = 0,0195$). Die mediane Zeit bis zum ersten SUE betrug im Nivolumab + Ipilimumab-Arm etwa 3 Monate gegenüber 6 Monaten im Chemotherapie-Arm. Auf *System Organ Class/Preferred Term* (SOC/PT)-Ebene zeigte sich bei den SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber dem Kontrollarm für den PT „Erbrechen“, dem ein signifikanter Unterschied für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenübersteht.

Bei den schweren UE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] Grad ≥ 3) sowie den zum Therapieabbruch führenden UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
T	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>		

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 folgenden Tabelle 1-8 sind die Ergebnisse der relevanten Arme der Studie CA209-648 sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-648 (Patienten mit PD-L1 TC \geq 1 %)

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	
Mortalität			
Gesamtüberleben	HR = 0,63 [95 %-KI: 0,49; 0,82], p = 0,0004 mediane Überlebenszeit (Monate): 13,70 vs. 9,07 21-Monats-Überlebensrate: 37,0 % vs. 14,8 %	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Morbidität			
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</i>			
EQ-5D-VAS	EQ-5D-VAS (MID = 7): HR = 0,75 [95 %-KI: 0,51; 1,09], p = 0,2705	Zusatznutzen nicht belegt	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</i>			
FACT-E	FACT-E Gesamtscore (MID = 27): HR = 1,05 [95 %-KI: 0,60; 1,86], p = 0,7153	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
	FACT-G Gesamtscore (MID = 3): HR = 0,86 [95 %-KI: 0,62; 1,20], p = 0,5756	Zusatznutzen nicht belegt	
	PWB (MID = 3): HR = 0,68 [95 %-KI: 0,47; 0,97], p = 0,0348	Zusatznutzen: Ausmaß gering	
	SWB (MID = 3): HR = 0,69 [95 %-KI: 0,44; 1,06], p = 0,2248	Zusatznutzen nicht belegt	
	EWB (MID = 3): HR = 0,60 [95 %-KI: 0,37; 0,97], p = 0,0428	Zusatznutzen: Ausmaß gering	
	FWB (MID = 3): HR = 0,99 [95 %-KI: 0,69; 1,42], p = 0,6661	Zusatznutzen nicht belegt	
	ECS (MID = 11): HR = 0,76 [95 %-KI: 0,46; 1,26], p = 0,3043	Zusatznutzen nicht belegt	
	FACT-G7 Gesamtscore (MID = 5): HR = 0,86 [95 %-KI: 0,56; 1,31], p = 0,5705	Zusatznutzen nicht belegt	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	
Verträglichkeit			
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>			
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	HR = 0,52 [95 %-KI: 0,41; 0,66], p < 0,0001	(Zusatznutzen: Ausmaß gering)	geringerer Nutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	HR = 0,85 [95 %-KI: 0,65; 1,11], p = 0,2270	Zusatznutzen nicht belegt	
SUE	HR = 1,42 [95 %-KI: 1,06; 1,90], p = 0,0195	geringerer Nutzen: Ausmaß gering	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR = 1,17 [95 %-KI: 0,74; 1,87], p = 0,5002	Zusatznutzen nicht belegt	
GESAMTSCHAU			
Fazit zum Zusatznutzen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Chemotherapie			Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit Hinweis
Datenschnitt: 23. August 2021			
Für die Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % herangezogen, für die Verträglichkeitsendpunkte die Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %.			
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; ECS: <i>Esophageal Cancer Subscale</i> ; EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala</i> ; EWB: <i>Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)</i> ; FACT-E: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal</i> ; FACT-G: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i> ; FACT-G7: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-Item Version</i> ; FWB: <i>Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being)</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; OS: <i>Gesamtüberleben (Overall Survival)</i> ; PWB: <i>Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being)</i> ; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</i> ; SUE: <i>Schwerwiegende(s) UE</i> ; SWB: <i>Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being)</i> ; UE: <i>Unerwünschte(s) Ereignis(se)</i>			

Für das Gesamtüberleben ist von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit auszugehen, sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit ist aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene von einer mäßigen Ergebnissicherheit auszugehen, sodass grundsätzlich zunächst Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

Mortalität

Durch eine Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab kann von einer deutlichen Steigerung des therapielevanten Nutzens gegenüber dem bisherigen Versorgungsstandard ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich verlängert und das Sterberisiko deutlich gesenkt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zVT bei dem Endpunkt **Gesamtüberleben**.

Morbidität

Der Gesundheitszustand wurde unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der Chemotherapie **erhalten**. Es zeigten sich numerische Vorteile für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zVT bei dem Endpunkt **Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-E zeigten für die Subskalen PWB und EWB statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zVT. Die Tatsache, dass für die Lebensqualität der Patienten in zwei Subskalen gegenüber dem Kontrollarm eine Verbesserung erzielt wurde, ist besonders im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der Aggressivität dieser Erkrankung mit schlechter Prognose als wichtiger Therapieerfolg zu bewerten.

Insgesamt ergibt sich ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zVT bei dem Endpunkt **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E**.

Verträglichkeit

Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit spezifischen UE unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind in der Fachinformation zu finden. Die in der Studie CA209-648 aufgetretenen UE decken sich mit dem bekannten und zu erwartenden Verträglichkeitsprofil, sodass sie entsprechend den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen überwiegend behandelt werden können.

Im Vergleich zur Chemotherapie zeigten sich für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowohl Vorteile als auch Nachteile bei spezifischen UE. In Bezug auf die Gesamtraten ergaben sich weder bei den schweren UE (CTCAE \geq Grad 3) noch bei den zum Therapieabbruch führenden UE signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich basierend auf dem höheren Risiko für SUE im Vergleich zum Kontrollarm ist insgesamt ein **Anhaltspunkt** für einen **geringeren Nutzen** für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

GESAMTFAZIT

Das nicht resezierbare fortgeschrittene, rezidierte oder metastasierte Plattenepithelkarzinom des Ösophagus stellt eine Erkrankung mit sehr schlechter Prognose und geringen Überlebensraten dar. Die Behandlung der Patienten erfolgt im Anwendungsgebiet rein palliativ, kurative Therapieansätze sind keine Option mehr. Leitlinienübergreifend wird die Kombination

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aus Platin und einem Fluoropyrimidin empfohlen, welche in Deutschland auch mehrheitlich im Rahmen einer Erstlinientherapie eingesetzt wird. Patienten mit einem primär metastasierten Karzinom haben ein relatives Überleben von nur noch ca. 33 % nach einem Jahr. Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen lag das mediane Überleben bei Patienten im Stadium IV und gutem Allgemeinzustand bei weniger als einem Jahr. Mit der vor kurzem erfolgten Einführung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hat sich die Situation zumindest für eine bestimmte Patientenpopulation mit plattenepithelialen Tumoren des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 mit einem medianen Gesamtüberleben von ca. 14 Monaten, verbessert. Es besteht weiterhin ein hoher Bedarf an weiteren neuen Therapieoptionen, welche die Lebenszeit verlängern und die Lebensqualität erhalten oder verbessern können.

Basierend auf den sehr guten Ergebnissen in der Studie CA209-648 stellt Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab eine **neue, Chemotherapie-freie** Therapieoption dar, für deren Zusatznutzen folgende Ergebnisse maßgeblich sind:

- **Mortalität:** Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** hinsichtlich des Gesamtüberlebens
- **Morbidität:** Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS nicht belegt: **keine Verschlechterung** des Gesundheitszustands gegenüber der Chemotherapie
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-E
- **Verträglichkeit:** Anhaltspunkt für einen **geringeren Nutzen** für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, der im Ausmaß jedoch nur als gering zu betrachten ist

Die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bietet eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer zusammen mit einer teilweisen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zVT. Der Gesundheitszustand wurde nicht beeinträchtigt, die in der Studie CA209-648 aufgetretenen UE decken sich mit dem bekannten und zu erwartenden Verträglichkeitsprofil, sodass sie entsprechend den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen überwiegend behandelt werden können und den deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben nicht in Frage stellen.

Insgesamt lässt sich für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, als neue, Chemotherapie-freie Therapieoption, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT ableiten.

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 gemäß Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung.

Das Ösophaguskarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung mit einer sehr schlechten Prognose: die relative 10-Jahres Überlebensrate liegt bei 21 %, die relative 5-Jahres Überlebensrate bei 24 - 26 %. Für das Jahr 2022 prognostiziert das Robert Koch-Institut (RKI) ca. 6.300 Neuerkrankungen bei Männern und ca. 2.000 Neuerkrankungen bei Frauen. Histologisch werden Adeno- und Plattenepithelkarzinome unterschieden. Proximale Ösophaguskarzinome mit plattenepithelialer Histologie haben eine schlechtere Prognose als Adenokarzinome. Die stadienunabhängige 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim Plattenepithelkarzinom 10 - 20 %.

Ungefähr die Hälfte der Patienten, die in frühen *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC)-Stadien mit einem Ösophaguskarzinom erstdiagnostiziert werden, entwickeln nach einem Jahr ein Rezidiv; nach 5 Jahren sind es bereits 68 % der Patienten. Für Patienten, die nach kurativer Therapie ein Rezidiv entwickeln, werden in der Literatur mediane Überlebenszeiten von drei bis zehn Monaten nach Auftreten des Rezidivs angegeben. Patienten mit einem primär metastasierten Karzinom haben ein relatives Überleben von nur noch 33,6 % nach einem Jahr.

Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind kurative Therapieansätze keine Option mehr. Die Behandlung erfolgt palliativ mit der Zielsetzung, das Leben der Patienten zu verlängern und deren Lebensqualität zu erhalten.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Die Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms erfolgte bisher standardmäßig mit palliativer fluoropyrimidin- und platinbasierter systemischer Erstlinientherapie zur Erhaltung der Lebensqualität. Ein klinisch relevanter lebensverlängernder Effekt der palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom jedoch nicht gesichert. Trotz der limitierten Datenlage und aufgrund der bis vor kurzem fehlenden Alternativen wird aktuell sowohl in nationalen als auch internationalen Leitlinien übereinstimmend eine systemische palliative Chemotherapie als Standard empfohlen.

Das mediane Überleben lag bis zur kürzlich erfolgten Einführung der Checkpoint Inhibitoren im Anwendungsgebiet bei unter zwölf Monaten. Mit der vor kurzem erfolgten Einführung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hat sich die Situation zumindest für eine bestimmte Patientenpopulation mit plattenepithelialen Tumoren des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 mit einem medianen Gesamtüberleben von ca. 14 Monaten, verbessert. Es besteht weiterhin ein hoher Bedarf an weiteren neuen Therapieoptionen, welche die Überlebenszeit verlängern und die Lebensqualität erhalten oder verbessern können.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab stellt eine neue Chemotherapie-freie Therapieoption in einem Anwendungsgebiet mit hohem therapeutischen Bedarf dar, da diese Kombination nachweislich zu einer deutlichen Verbesserung in der Kategorie Mortalität, sowie geringen Verbesserung in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität bei einem gut charakterisierten und behandelbaren Nebenwirkungsprofil führt und die Prognose der Erkrankung deutlich verbessert.

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	
T	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung	919 – 1.577

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

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			
T	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung	Erheblich	919 – 1.577

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

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	
T	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung	135.342,07 € - 135.959,77 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>		

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			
T	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Erstlinienbehandlung	10.066,90 € - 14.731,64 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>				

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. Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [und/oder Chemotherapie] angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, (gegebenenfalls) gefolgt von Ipilimumab, [gefolgt von Chemotherapie] am gleichen Tag.

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 immunvermittelten Nebenwirkungen, Patienten mit Infusionsreaktionen, Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , mit einer Vorgeschichte von gleichzeitig aufgetretenen Hirnmetastasen, oder mit erhöhtem Risiko für Blutungen oder Fisteln aufgrund von offensichtlicher Tumorinvasion in angrenzende Organe des ösophagealen Tumors, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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