

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 W

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.07.2023

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.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

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).....	14
Tabelle 1-7: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-816.....	18
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
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	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMS	Bristol-Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
CRT	Chemoradiotherapie
DBL	Database Lock
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
imNW	Immunvermittelte Nebenwirkung
KI	Konfidenzintervall
mm	Millimeter
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
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 (40 mg), 11024618 (100 mg), 17197047 (120 mg)
ICD-10-GM-Code	C33 Bösartige Neubildung der Trachea; C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9)
Alpha-ID	I107749; I24593, I30011, I30013, I30019, I30022, I105747

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 platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1). ^b	26.06.2023	W
<p>IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1</p> <p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut des Abschnitts 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. Im Abschnitt 5.1 werden Patienten¹ mit hohem Rezidivrisiko definiert als Patienten mit einer Erkrankung im Stadium II bis IIIA nach IASLC 7. Auflage.</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

¹ Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind geschlechtsneutral und beziehen sich auf Angehörige aller Geschlechter.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
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). ^f	13. April 2021
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.	01. Juni 2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	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). ^f	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). ^f	01. April 2022
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab 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). ^f	01. 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). ^f	01. April 2022
OPDIVO ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren ^g zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	31. Mai 2023

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren^g 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) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).^f</p>	31. Mai 2023
<p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ASCT = Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BMS = Bristol-Myers Squibb; cHL = Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma); EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)</p> <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 Behandlung (Monotherapie) des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen 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>g: Der Text „und Jugendlichen ab 12 Jahren“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur adjuvanten Behandlung des Melanoms bzw. zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen eingefügt.</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	
W	<p>Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %</p> <p><i>Patientengruppen:</i> Patientengruppe ohne/mit Pancoast-Tumoren</p>	<p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie</u> und ▪ simultaner Chemoradiotherapie <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.^(1, 2)</p>
<p>BMS = Bristol-Myers Squibb; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>(1) Zur Auswahl der patientenindividuellen Therapie konkretisiert der G-BA im Einzelnen: „In Leitlinien zur Behandlung des NSCLC werden folgende Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapien für eine präoperative (neoadjuvante) Therapie empfohlen bzw. genannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cisplatin plus Vinorelbin</u> - Cisplatin plus Paclitaxel - Cisplatin plus Etoposid - <u>Cisplatin plus Docetaxel</u> - <u>Cisplatin plus Gemcitabin</u> 		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom)</u> in Kombination mit simultaner Strahlentherapie:⁽²⁾ - Cisplatin plus Etoposid - Cisplatin plus Vinorelbin - Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) <p>Die Wirkstoffkombinationen ± simultaner Strahlentherapie sind für die vorliegende Indikation zum Teil nicht zugelassen. Es liegt ausschließlich eine Zulassung für das fortgeschrittene Stadium vor. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.</p> <p>Die oben genannten Wirkstoffkombinationen werden im Rahmen einer klinischen Studie vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet.“</p> <p>Da für Cisplatin Fachinformationen mit unterschiedlichen Indikationsformulierungen vorliegen, ist aus Sicht von BMS die Zulassung von Cisplatin ohne Stadienbeschränkung und umfasst alle oben aufgelisteten Kombinationen. Abgesehen vom Zulassungsstatus sind diese Kombinationen gleichwertig und der Effekt einer neoadjuvanten platinbasierten Chemotherapie ist unabhängig vom Stadium.</p> <p>(2) Zu den Anwendungskriterien einer simultanen Chemoradiotherapie erläutert der G-BA Folgendes:</p> <p>„In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt neben der systemischen Chemotherapie auch die simultane Strahlenchemotherapie einen evidenzbasierten Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Dies trifft insbesondere auf das Stadium IIIA zu, für das die systemische Chemotherapie als auch die simultane Strahlenchemotherapie gleichermaßen geeignete Optionen darstellen. Demgegenüber stellt bei Vorliegen eines Pancoast-Tumors die simultane Strahlenchemotherapie gemäß einhelliger Therapieempfehlungen in den Leitlinien die Therapie der ersten Wahl dar. Zudem kann die simultane Strahlenchemotherapie in ausgewählten Fällen bei fortgeschrittenen Tumorstadien, die als potentiell R0-resektabel eingestuft werden, als Option für die präoperative Therapie in Betracht kommen.“</p>	

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

Der G-BA setzte eine patientenindividuelle Auswahl als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest, erachtete aber nur Cisplatin-basierte Kombinationen als geeignete Komparatoren (Tabelle 1-6). Cisplatin ist jedoch nicht für alle Patienten geeignet. Bristol-Myers Squibb (BMS) folgt der Festsetzung der ZVT. BMS betrachtet jedoch auch Carboplatin-basierte Chemotherapien als geeignete Komparatoren, und zwar für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie: Carboplatin plus Vinorelbin, Paclitaxel, Etoposid, Docetaxel, Gemcitabin bzw. Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom); in Kombination mit simultaner Strahlentherapie:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Carboplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) bzw. Paclitaxel. Dieses wird durch die Leitlinien, die Fachgesellschaften und den Versorgungsalltag untermauert.

Die simultane Chemoradiotherapie (CRT) stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet laut G-BA „zum Teil eine alternative Behandlungsoption“ zur Chemotherapie dar. Gemäß den Anwendungskriterien einer simultanen CRT (Tabelle 1-6) beschränkt sich dieser Teil zum einen auf das Tumorstadium IIIA und auf ausgewählte Fälle bei fortgeschrittenen Tumorstadien mit potenzieller Resektabilität. In diesen beiden Therapiesituationen ist eine Chemotherapie jedoch gleichermaßen geeignet wie eine simultane CRT. Zum anderen beschränkt sich dieser Teil auf Pancoast-Tumoren. Bei Pancoast-Tumoren wird keine alleinige Chemotherapie empfohlen. Insgesamt wird damit nur in einer Therapiesituation, nämlich bei Pancoast-Tumoren, eine CRT bevorzugt. Die geringere Bedeutung einer simultanen CRT zeigt sich auch im Versorgungsalltag: Nur 19,6 % der Patienten mit neoadjuvanter Therapie erhielten diese Therapieoption.

Unter Berücksichtigung der Anwendungskriterien einer simultanen CRT stellt die in der Zulassungsstudie CA209-816 gegebene Cis- oder Carboplatin-basierte Chemotherapie für alle eingeschlossenen Patienten die am besten geeignete Therapieoption der ZVT dar. Für die Patientengruppe mit Pancoast-Tumoren, die in diese Studie nicht eingeschlossen wurde, liegen keine Daten vor.

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)

Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (nachfolgend Nivolumab + Chemotherapie) im Vergleich zur ZVT wurde in der direkt vergleichenden RCT CA209-816 nachgewiesen.

Der Zusatznutzen wird basierend auf den Patienten mit einer Tumorzell-Programmed Death Ligand-1-(PD-L1-)Expression $\geq 1\%$ (PD-L1-positive Population) der Studie CA209-816 abgeleitet. Auf eine zusätzliche Einschränkung dieser Population nach Krankheitsstadien II – IIIA nach International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 7. Auflage wurde für die Ableitung des Zusatznutzens verzichtet, da 95 % der Patienten der PD-L1-positiven Population sich zu Studienbeginn in den zulassungskonformen Krankheitsstadien befanden und aufgrund der stratifizierten Randomisierung nach Tumorzell-PD-L1-Expression die Ergebnisse dieser Population als methodisch angemessener angesehen werden als die Ergebnisse der durch die Zulassungseinschränkung nach Krankheitsstadium gebildeten Teilpopulation.

In der RCT CA209-816 wird Nivolumab + Chemotherapie direkt mit einer vom G-BA festgelegten ZVT-Option, einer platinbasierten Chemotherapie, verglichen. Rund 20 % der Patienten der PD-L1-positiven Population wurden mit Carboplatin-basierten Chemotherapien, v.a. Carboplatin + Paclitaxel, behandelt. Dabei basierte die patientenindividuelle Auswahl der Platinkomponente durch den Prüfarzt auf validen Gründen unter Berücksichtigung der Kriterien für die Nichteignung für Cisplatin. Zudem zeigte sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Art der Platinkomponente. Daher ist das Heranziehen der gesamten PD-L1-positiven Population unabhängig von der Art der eingesetzten Platinkomponente sachgerecht.

Unter Berücksichtigung der Anwendungskriterien einer simultanen CRT (siehe Abschnitt 1.4) stellt die in der Zulassungsstudie CA209-816 gegebene Chemotherapie für alle eingeschlossenen Patienten die am besten geeignete Therapieoption der ZVT dar: Im Krankheitsstadium IIIA und für ausgewählte Fälle bei fortgeschrittenen Tumorstadien mit potenzieller Resektabilität wird die Chemotherapie gleichwertig zu einer simultanen CRT

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gesehen und angewendet. Zudem wurden in die Studie CA209-816 entsprechend den Einschlusskriterien ausschließlich Patienten mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) aufgenommen. Patienten mit Pancoast-Tumoren, für die die simultane CRT als Standardbehandlung gilt, wurden in die Studie wegen der fehlenden Möglichkeit der Anwendung der simultanen CRT nicht eingeschlossen.

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

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Nivolumab + Chemotherapie basierend auf einem erheblichen Vorteil beim Gesamtüberleben und beträchtlichen Vorteilen bei der Morbidität (Ereignisfreies Überleben) sowie der Verträglichkeit (schwere UE).

Tabelle 1-7: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-816

Endpunkt RCT	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 0,372 (0,194; 0,712) p = 0,0019 36-Monats-Überlebensraten: 85,2 % vs. 66,5 %	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Ereignisfreies Überleben		
EFS	HR = 0,497 (0,329; 0,753) p = 0,0008 36-Monats-EFS-Raten: 58,8 % vs. 33,2 %	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	7 mm: HR = 0,780 (0,487; 1,247), p = 0,2989 10 mm: HR = 0,759 (0,469; 1,228), p = 0,2614 15 mm: HR = 0,790 (0,437; 1,426), p = 0,4335	Zusatznutzen oder Schaden nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung im gesamten Beobachtungszeitraum</i>		
Jegliche UE	HR = 0,832 (0,612; 1,132) p = 0,2330	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwere UE	HR = 0,581 (0,387; 0,872) p = 0,0078	
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 1,191 (0,666; 2,131) p = 0,5561	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR = 0,796 (0,358; 1,773) p = 0,5763	
DBL = Database Lock; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; mm = Millimeter; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala; vs. = Versus (1) Ergebnisse der PD-L1-positiven Population des relevanten Datenschnitts: Datenschnitt mit DBL vom Oktober 2022.		

Patientengruppe mit Pancoast-Tumoren

Für die Patientengruppe mit Pancoast-Tumoren lagen für den Vergleich von Nivolumab + Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT der simultanen CRT keine direkt vergleichenden Studien vor. Daher kann auf Basis der vorliegenden Daten kein Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie für diese Patientengruppe abgeleitet werden.

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	
W	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren</i> 	Ja
W	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Patientengruppe mit Pancoast-Tumoren</i> 	Nein
NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 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)

Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren

In der RCT CA209-816 wird Nivolumab + Chemotherapie direkt mit einer vom G-BA festgelegten ZVT-Option, einer platinbasierten Chemotherapie, verglichen. Die in dieser Studie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zur ZVT sind folgende Ergebnisse maßgeblich (Tabelle 1-7):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**▪ Mortalität**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie beim Gesamtüberleben

Nivolumab + Chemotherapie reduzierte das Sterberisiko statistisch signifikant um nahezu zwei Drittel gegenüber Chemotherapie (HR für Gesamtüberleben: 0,37 (95 %-KI: 0,19; 0,71), $p = 0,0019$). Auch bei der 36-Monats-Überlebensrate zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Diese war unter Nivolumab + Chemotherapie 1,3-mal höher als unter Chemotherapie (85,2 % (95 %-KI: 75,9 %; 91,1 %) vs. 66,5 % (95 %-KI: 55,5 %; 75,4 %)).

▪ Morbidität*Ereignisfreies Überleben (EFS)*Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie

Nivolumab + Chemotherapie reduzierte das Risiko für eine Verhinderung der kurativen Operation, eine gescheiterte vollständige Resektion (R0), ein Rezidiv oder den Tod (EFS-Ereignis) statistisch signifikant um die Hälfte (HR für Ereignisfreies Überleben: 0,50 (95 %-KI: 0,33; 0,75), $p = 0,0008$). Folglich verdoppelt Nivolumab + Chemotherapie die Chance für eine potenzielle Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz. Auch bei der 36-Monats-EFS-Rate zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Diese war unter Nivolumab + Chemotherapie 1,8-mal höher als unter Chemotherapie (58,8 % (95 %-KI: 47,7 %; 68,3 %) vs. 33,2 % (95 %-KI: 23,4 %; 43,2 %)).

Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist der Eintritt eines Ereignisses für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben als Scheitern einer potenziellen Heilung zu werten. Folglich werden alle in diesem Endpunkt erfassten Ereignisse und damit der Endpunkt insgesamt als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft.

*Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS*Zusatznutzen oder Schaden nicht nachgewiesen

Es zeigte sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Chemotherapie und Chemotherapie bei der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS über den gesamten Beobachtungszeitraum um 7 mm, 10 mm und 15 mm (HR: 0,78 (95 %-KI: 0,49; 1,25), $p = 0,2989$; 0,76 (95 %-KI: 0,47; 1,23), $p = 0,2614$; 0,79 (95 %-KI: 0,44; 1,43), $p = 0,4335$).

▪ VerträglichkeitHinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie basierend auf schweren UE

Nivolumab + Chemotherapie reduzierte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von schweren UE statistisch signifikant um knapp die Hälfte gegenüber Chemotherapie (HR für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung im gesamten Beobachtungszeitraum: 0,58 (95 %-KI: 0,39; 0,87), $p = 0,0078$). Für jegliche UE, schwerwiegende UE (SUE) und zum Therapieabbruch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

führende UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Chemotherapie und Chemotherapie (HR: 0,83 (95 %-KI: 0,61; 1,13), 1,19 (95 %-KI: 0,67; 2,13) und 0,80 (95 %-KI: 0,36; 1,77)).

In der Gesamtschau der UE zeigte sich somit ein beträchtlicher Vorteil von Nivolumab + Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie, obwohl Nivolumab im Verumarm zusätzlich zur Chemotherapie des Kontrollarms gegeben wurde.

Dem konsistent über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit hinweg gezeigten Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie steht bei keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder größerer Schaden gegenüber.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Nivolumab + Chemotherapie bei der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko in der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren. Dieses gründet insgesamt auf einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der ZVT, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und der potenziellen Heilung der Patienten von der Tumorerkrankung durch den kurativen Therapieansatz (Ereignisfreies Überleben) bei gleichzeitiger Vermeidung schwerer UE. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt ist als **Hinweis** einzustufen. Dies ist begründet durch die hohe Aussagekraft der Ergebnisse der RCT CA209-816, in der Nivolumab + Chemotherapie direkt mit einer vom G-BA festgelegten ZVT-Option verglichen wird.

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

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

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

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten mit hohem Rezidivrisiko aufgrund des Verweises auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als Patienten mit einer Erkrankung im Stadium II bis IIIA nach IASLC 7. Auflage. Diese Stadien nach IASLC 7. Auflage entsprechen weitestgehend den Stadien IIA bis IIIB/N2 nach IASLC 8. Auflage.

Die Patienten haben eine Indikation zur Resektion des Tumors. Die Behandlung erfolgt daher mit kurativer Intention. Für die im Anwendungsgebiet relevanten Stadien wird in den deutschen Leitlinien eine neoadjuvante Behandlung vor Resektion des Tumors empfohlen.

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)

Das Lungenkarzinom ist eine der häufigsten Krebsarten und wird in Deutschland pro Jahr bei rund 60.000 Patienten diagnostiziert. Die Prognose für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist ungünstig. Die Therapie erfolgt mit kurativer Intention und die Resektion ist dabei die entscheidende Therapieoption. Jedoch versterben selbst mit potenziell kurativer Operation 60-75 % der Patienten mit NSCLC im Stadium I-II an ihrer Krankheit.

Die neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Operation im Vergleich zur alleinigen Operation verbessert das 5-Jahres-Gesamtüberleben nur um 6 %. Diese schlechte Prognose resultiert aus einem Scheitern der potenziellen Heilung des kurativen Therapieansatzes aufgrund der Verhinderung der kurativen Operation, einer gescheiterten vollständigen Resektion (R0) oder eines Rezidivs nach R0-Resektion. Nach vielen Jahren ohne therapeutische Fortschritte im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorliegenden Anwendungsgebiet besteht dringender Bedarf an Arzneimitteln, welche die Chance auf Heilung erhöhen bzw. die Überlebenszeit verlängern bei akzeptablen Nebenwirkungen.

Nivolumab + Chemotherapie kann diesen therapeutischen Bedarf decken, da diese Kombination nachweislich zu einer erheblichen Verbesserung in der Kategorie Mortalität und zu einer beträchtlichen Verbesserung in den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit gegenüber alleiniger Chemotherapie führt und die Chance auf Langzeitüberleben erhöht (siehe Abschnitt 1.5). Daher wird Nivolumab + Chemotherapie bereits in den aktuellen Leitlinien von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen. Auch die S3- und die European Society for Medical Oncology-(ESMO-)Leitlinie heben die ersten Ergebnisse der Zulassungsstudie CA209-816 trotz fehlender Zulassung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (Jahr 2022 bzw. 2021) bereits positiv hervor.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
W	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren ▪ Patientengruppe mit Pancoast-Tumoren 	<p>109 – 935</p> <p>4 – 58</p>
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(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			
W	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren	Erheblich	109 – 935
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 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	
W	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	15.278,01 € – 19.366,95 €
NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
W	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	Platinbasierte Chemotherapie	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	2.385,93 € – 6.474,87 €
		Simultane Chemoradiotherapie	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	5.516,58 € – 23.105,92 €
NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1				
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 für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

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

Die Patienten sollten basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % identifiziert werden. Dabei ist für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Wenn Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag.

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

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit einem anfänglichen ECOG Performance Status ≥ 2 , Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, Patienten mit einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung, Patienten mit systemischer Immunsuppression, Patienten mit einer nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung, die bereits zuvor eine Krebstherapie für die resezierbare Erkrankung erhalten haben, Patienten mit NSCLC mit bekannten Epidermal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Growth Factor Receptor-(EGFR-)Mutationen oder Anaplastic Lymphoma Kinase-(ALK-) Translokationen, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.