

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nivolumab (OPDIVO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Modul 1 ZB

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.06.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
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 .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab .....	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient/Patientin für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient/Patientin für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)...	28

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMS	Bristol Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom
CPS	Combined Positive Score
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EQ-5D	European Quality of Life Group 5 Dimensions
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	Deutsche Modifikation (German Modification)
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCS	Hepatobiliary Cancer Subscale
Hep	Hepatobiliary
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;
imNW	Immunvermittelte Nebenwirkungen
KI	Konfidenzintervall
MIUC	Muskelinvasives Urothelkarzinom
N.E.	Nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Anschrift:</b>	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

<b>Wirkstoff:</b>	Nivolumab
<b>Handelsname:</b>	OPDIVO®
<b>ATC-Code:</b>	L01FF01
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42048
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	11024601 (40 mg) 11024618 (100 mg) 17197047 (120 mg)
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C22.0
<b>Alpha-ID</b>	I116543
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; GM: Deutsche Modifikation; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PZN: Pharmazentralnummer	

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen indiziert.	28.02.2025	ZB
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19.06.2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20.07.2015

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>Zusammenführung unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission<sup>a</sup>:</p> <p>OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p>	28.10.2015
<p>OPDIVO ist als Monotherapie<sup>b</sup> zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.<sup>c</sup></p>	04.04.2016
<p>OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.</p>	04.04.2016
<p>OPDIVO ist in Kombination<sup>d</sup> mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS)<sup>e</sup> gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).<sup>f</sup></p>	11.05.2016
<p>OPDIVO ist als Monotherapie<sup>b</sup> zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.</p>	21.11.2016
<p>OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1).<sup>f</sup></p>	28.04.2017
<p>OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.</p>	02.06.2017
<p>OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1).<sup>f</sup></p>	30.07.2018

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	11.01.2019
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.	05.11.2020
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.	20.11.2020
OPDIVO ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	13.04.2021
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.	01.06.2021
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). <sup>f</sup>	24.06.2021
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). <sup>f</sup>	28.07.2021
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] $\geq 5$ ) exprimieren.	19.10.2021
OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1$ % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	01.04.2022

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1$ % bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	01.04.2022
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 $\geq 1$ % bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	01.04.2022
OPDIVO ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren <sup>g</sup> zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	31.05.2023
OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren <sup>g</sup> 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) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <sup>f</sup>	31.05.2023
OPDIVO ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1$ % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1). <sup>h</sup>	26.06.2023
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC <sup>i</sup> oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	21.08.2023
OPDIVO ist in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.	23.05.2024

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms mit Mismatch Reparatur Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen in den folgenden Fällen indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms</li> </ul> <p>[...]</p>	19.12.2024
<p>OPDIVO ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von OPDIVO als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1 Expression <math>\geq 1\%</math> bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1).</p>	15.05.2025
<p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.  b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt.  c: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.  d: Der Text „zur Kombination mit Ipilimumab“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur Behandlung (Monotherapie) des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen eingefügt.  e: Der Abschnitt „und des Gesamtüberlebens (OS)“ wurde erst mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 19.10.2017 eingefügt.  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.  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.  h: Im Abschnitt 5.1 werden Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko definiert als Patient:innen mit einer Erkrankung im Stadium II bis IIIA nach IASLC 7. Auflage.  i: Der Text „im Stadium IIB oder IIC“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung eingefügt.</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; BMS: Bristol Myers Squibb; cHL: Klassisches Hodgkin-Lymphom; CPS: Combined Positive Score; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; MIUC: Muskelinvasives Urothelkarzinom; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; PFS: Progressionsfreies Überleben; SCCHN: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs</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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
ZB	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder</li> <li>• Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul>
	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Best-Supportive-Care</li> </ul>
<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; HCC: Hepatozelluläres Karzinom</p>		

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

Am 29.01.2025 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (Vorgangsnummer 2024-B-289). In diesem Beratungsgespräch legte der G-BA die folgende zVT fest:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilpopulation a) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom (Hepatocellular Carcinoma, HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

Teilpopulation b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung:

Best-Supportive-Care.

Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt dieser Festlegung.

## 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 Nutzenbewertung liegt keine randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) vor, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose mit der vom G-BA festgelegten zVT verglichen wird. Auch für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B liegen keine Daten vor.

Im vorliegenden Dossier wird daher die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW als bestverfügbare Evidenz dargestellt. In der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur Auswahl aus den Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Sorafenib und Lenvatinib untersucht. Bis zur Einführung der Kombinationstherapie Atezolizumab mit Bevacizumab im Jahr 2020 waren die TKI Sorafenib und Lenvatinib der Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG). Die Studie CA209-9DW startete im Jahr 2019 und der Studienkomparator wurde, in Übereinstimmung mit dem zu diesem Zeitpunkt geltenden Therapiestandard, als Auswahl aus Sorafenib und Lenvatinib gewählt. Auch heute stellen die TKI für Patient:innen im vorliegenden AWG, für die eine Kombinationstherapie nicht in Betracht kommt, eine relevante, geeignete und auch empfohlene Therapieoption dar.

Auch wenn mit der Studie CA209-9DW keine RCT mit einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vorliegt, zeigen die Daten der Studie den medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, der im Folgenden beschrieben wird. Eine Übersicht der Ergebnisse der Studie CA209-9DW befindet sich in Tabelle 1-7.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

<b>Studie CA209-9DW</b>	<b>Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab vs. Sorafenib/Lenvatinib</b>	
<b>Endpunkt</b>		
<b>Mortalität</b>		
OS	Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	23,66 vs. 20,63
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,79 [0,65; 0,96]; 0,0180
<b>Morbidität</b>		
<b>Supportive Endpunkte</b>		
PFS	Mediane Zeit bis zur Progression oder zum Tod (Monate)	8,97 vs. 9,33
	HR [95 %-KI]	0,82 [0,69; 0,98]
Tumoransprechen	ORR (%)	36,1 vs. 13,2
	OR [95 %-KI]; p-Wert	3,61 [2,46; 5,29]; <0,0001
	Mediane DOR (Monate)	30,36 vs. 12,91
<b>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS</b>		
EQ-5D VAS	Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)	18,96 vs. 5,78
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,67 [0,52; 0,85]; 0,0010
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep</b>		
FACT-Hep-Gesamtscore	Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)	N.E. vs. 9,00
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,67 [0,51; 0,88]; 0,0033
Ergänzend: FACT-HCS	Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)	13,37 vs. 5,55
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,66 [0,52; 0,84]; 0,0006
Ergänzend: FACT-G	Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)	32,16 vs. 10,02
	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,64 [0,49; 0,84]; 0,0012

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie CA209-9DW Endpunkt	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab vs. Sorafenib/Lenvatinib	
<b>Sicherheit</b>		
<b>UE-Hauptkategorien</b>		
Jegliche UE	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert	0,48 vs. 0,39  0,97 [0,83; 1,14]; 0,7959
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert	2,43 vs. 3,98  1,13 [0,94; 1,35]; 0,2004
SUE	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert	5,16 vs. 11,33  1,38 [1,13; 1,69]; 0,0017
Zum Therapieabbruch führende UE	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert	N.E. vs. N.E.  1,57 [1,17; 2,10]; 0,0025
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; G: General; HCS: Hepatobiliary Cancer Subscale; Hep: Hepatobiliary; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

**Mortalität****Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,65; 0,96];  $p = 0,0180$ ). Demzufolge ist das Sterberisiko unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib um 21 % gesenkt. Die mediane Überlebenszeit beträgt im Interventionsarm 23,66 Monate, im Kontrollarm 20,63 Monate. Damit verlängert sich das Überleben unter Nivolumab + Ipilimumab um etwa 3 Monate im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib. Auch die Überlebensraten nach 24 Monaten (Nivolumab + Ipilimumab vs. Sorafenib/Lenvatinib: 49,4 % vs. 39,2 %) und 36 Monaten (37,5 % vs. 24,1 %) zeigen den Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib.

## **Morbidität**

### ***Progressionsfreies Überleben***

Für den klinisch wichtigen Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) liegt zum Zeitpunkt der finalen Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab vor (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,69; 0,98]). Die PFS-Rate nach 24 Monaten beträgt im Interventionsarm 27,8 % und im Kontrollarm 12,0 %. Die Patient:innen im Interventionsarm hatten somit eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit nach 24 Monaten noch ohne Krankheitsprogression zu sein, verglichen mit denen im Kontrollarm.

### ***Tumoransprechen***

Im Interventionsarm erreichten 36,1 % der Patient:innen und im Kontrollarm 13,2 % der Patient:innen ein Tumoransprechen (in Form eines kompletten Ansprechens [Complete Response, CR] oder eines partiellen Ansprechens [Partial Response, PR]). Anhand der objektiven Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab (OR [95%-KI]: 3,61 [2,46; 5,29];  $p < 0,0001$ ). Die relative Chance, ein Tumoransprechen zu erreichen, ist unter Nivolumab + Ipilimumab 3,61-mal so hoch wie unter Sorafenib/Lenvatinib. Die mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) beträgt unter Nivolumab + Ipilimumab 30,36 Monate, unter Sorafenib/Lenvatinib 12,91 Monate. Ein CR und somit eine Tumorfreiheit war bei 6,9 % der Patient:innen im Interventionsarm und nur 1,8 % der Patient:innen im Kontrollarm nachweisbar.

### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS***

Der vorteilhafte Effekt von Nivolumab + Ipilimumab auf den Krankheitsverlauf zeigt sich auch anhand des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß visueller Analogskala (VAS) des European Quality of Life Group 5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens. So wird das Risiko eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erleiden unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib statistisch signifikant um 33 % gesenkt (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,52; 0,85];  $p = 0,0010$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung beträgt im Interventionsarm 18,96 Monate, im Kontrollarm dagegen 5,78 Monate. Somit verlängert sich die Zeit ohne eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib um mehr als 13 Monate.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep***

Auch in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Hepatobiliary (Hep) zeigt sich der deutliche Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib. Im Interventionsarm wiesen 28,4 % der Patient:innen und im Kontrollarm 38,7 % der Patient:innen mindestens eine klinisch relevante Verschlechterung des FACT-Hep-Gesamtscores gegenüber Baseline auf. Die Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Lebensqualität zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,51; 0,88]; p = 0,0033).

Auch anhand der krankheitsspezifischen Subskala FACT-Hepatobiliary Cancer Subscale (HCS) (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,52; 0,84]; p = 0,0006) und der generischen Skala FACT-General (G) (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,49; 0,84]; p = 0,0012) zeigt sich der Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib.

**Sicherheit*****Unerwünschte Ereignisse***

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab + Ipilimumab wurde bereits in einer Vielzahl von klinischen Studien bei verschiedenen Tumorentitäten untersucht und bestätigt. Die in der Studie CA209-9DW aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil beider Wirkstoffe; neue Sicherheitssignale traten nicht auf.

Die meisten UE wurden als mild oder moderat eingestuft. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab liegen bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (HR [95 %-KI]: 1,38 [1,13; 1,69]; p = 0,0017) sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,17; 2,10]; p = 0,0025) vor. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE, die mit der Behandlung assoziiert waren, ist mit der Rate, die in anderen klinischen Studien in der gleichen Indikation berichtet wird, vergleichbar. Die unter der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab aufgetretenen UE waren in der Regel handhabbar und mit den etablierten Therapiealgorithmen gut kontrollierbar. Zudem zeigt die Befragung der Patient:innen anhand des Items GP5 des FACT-Hep, dass sich die Mehrheit der Patient:innen im Interventionsarm ( $\geq 70\%$ ) über den gesamten Studienverlauf hinweg, gar nicht oder nur ein wenig durch die Nebenwirkungen beeinträchtigt fühlte. Zudem wirkten sich die aufgetretenen UE nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen aus.

*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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
ZB	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	nein
	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HCC: Hepatozelluläres Karzinom		

*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)*

Die Ergebnisse der Studie CA209-9DW zeigen, dass unter der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab das primäre Therapieziel bei der Behandlung des HCC erreicht werden kann. So wurde unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib das OS in einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ausmaß verlängert (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,65; 0,96]; p = 0,0180). Darüber hinaus liegt mit einer ORR von 36,1 % unter Nivolumab + Ipilimumab die bislang höchste ORR im Vergleich zu den Ergebnissen aus den pivotalen Studien der bisher zugelassenen Kombinationstherapien vor. Im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib konnte unter der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab eine statistisch signifikant höhere ORR erreicht werden (OR [95 %-KI]: 3,61 [2,46; 5,29]; p < 0,0001). Auch die DOR ist unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib deutlich länger (30,4 vs. 12,9 Monate). Ein gutes Tumorsprechen ist im vorliegenden AWG besonders bedeutsam, da Patient:innen im Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium B damit ein sog. Downstaging mit der Option auf eine nachfolgende kurative Therapie ermöglicht werden kann.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab konnte zudem die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Hep statistisch signifikant verlängert werden. Demnach kann die Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab die verbleibende Lebenszeit der Patient:innen deutlich verbessern, sodass diese weniger eingeschränkt und einer geringeren physischen sowie psychischen Belastung im Alltag ausgesetzt sind als unter einer Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib.

Die Ergebnisse der Studie CA209-9DW belegen den medizinischen Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab zur Behandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC. Nivolumab + Ipilimumab ist hochwirksam und einer Behandlung mit den TKI Sorafenib/Lenvatinib überlegen. Die UE sind in der Regel handhabbar und mit den etablierten Therapiealgorithmen gut kontrollierbar. Nivolumab + Ipilimumab stellt damit eine wichtige Erweiterung der bisherigen Therapiemöglichkeiten dar.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der vom G-BA festgelegten zVT ist formal gesehen eine Beurteilung des Zusatznutzens nicht möglich. Demzufolge ist für Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Teilpopulation a) ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zVT nicht belegt.

Für Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung (Teilpopulation b) liegen keine Daten vor, sodass ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zVT nicht belegt ist. Es ist dennoch davon auszugehen, dass Nivolumab + Ipilimumab auch in dieser Patientenpopulation einen medizinischen Nutzen aufweist, was u. a. durch die Zulassung durch die Europäische Kommission bestätigt wurde.

## 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)*

Das nicht resezierbare oder fortgeschrittene HCC ist eine aggressive Krebserkrankung mit sehr schlechter Prognose und hoher Mortalität. So beträgt das mediane Überleben der Patient:innen im BCLC-Stadium C und D lediglich 15 bzw. 4 Monate. Potenziell kurative Therapieoptionen wie bspw. eine Lebertransplantation oder eine Leberresektion sowie lokale Therapieverfahren sind ausschließlich bei Patient:innen in frühen Stadien möglich. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik werden jedoch viele HCC-Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, sodass ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich ist. Dementsprechend befindet sich die Mehrheit der Patient:innen im vorliegenden AWG in einer palliativen Therapiesituation und ist zum Zeitpunkt der Diagnose bereits stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Die Patient:innen leiden an Symptomen wie Fatigue, Müdigkeit, Abdominalschmerz, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Übelkeit. Im fortgeschrittenen Stadium kommen vor allem bei zirrhotischen Patient:innen Symptome einer hepatischen Dekompensation, wie z. B. Gelbsucht, hepatische Enzephalopathie und Anasarka (Hautwassersucht) hinzu. Weitere Symptome in fortgeschrittenen Stadien sind Aszites, Ösophagusvarizenblutungen und ein tastbarer Tumor unter dem rechten Rippenbogen. Diese Symptome sind für die Patient:innen sehr belastend und beeinträchtigen das körperliche Wohlbefinden und die Lebensqualität erheblich. Da für Patient:innen im vorliegenden AWG keine kurative Therapie zur Verfügung steht, besteht das primäre Therapieziel darin, das Überleben zu verlängern sowie den Gesundheitszustand und die Lebensqualität möglichst lange aufrechtzuerhalten.

Die Zielpopulation für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab umfasst alle erwachsenen Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC, die für eine Systemtherapie in der Erstlinie infrage kommen.

*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*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Der therapeutische Bedarf ist trotz der bereits bestehenden Therapieoptionen für Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC weiterhin hoch. Dies begründet sich neben der weiterhin schlechten Prognose für die Patient:innen auch in verschiedenen Limitationen der bisherigen Therapieoptionen.

Die immunonkologischen Therapien Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab stellen den Behandlungsstandard dar. Die Monotherapien Durvalumab, Lenvatinib und Sorafenib werden in den Leitlinien für Patient:innen empfohlen, die für eine Kombinationstherapie nicht in Betracht kommen. Auch wenn durch die Zulassung der Kombinationstherapien ein Fortschritt in der Behandlung des fortgeschrittenen HCC erzielt werden konnte, ist die Prognose immer noch sehr schlecht und die Situation bleibt für die Patient:innen weiterhin schwierig. So kann nach wie vor bei der Mehrheit der Patient:innen kein Tumorausprechen erreicht werden und dementsprechend das OS nur unzureichend verlängert werden. Hinzu kommt, dass Nebenwirkungen wie bspw. Blutungskomplikationen oder arterielle Hypertonie den Einsatz weiter einschränken, was insbesondere in der vorliegenden Population der Patient:innen mit HCC aufgrund der Altersstruktur und Komorbiditäten für die Therapieentscheidung relevant ist.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist eine weitere potente rein immunmodulierende Kombinationstherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC. Aufgrund der weiterhin schlechten Prognose für die Patient:innen ist die Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten um die wirksame und lebensverlängernde Kombinations-therapie aus Nivolumab mit Ipilimumab ein wichtiger Beitrag für die Patient:innen.

Insgesamt besteht für die Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren Therapieoptionen, um eine optimale Versorgung aller Patient:innen im vorliegenden AWG zu gewährleisten. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist eine wirksame und lebensverlängernde Therapieoption für Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC und stellt eine wichtige Erweiterung der bisherigen Therapielandschaft dar.

*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-Patient:innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
ZB	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	2.086–2.231
	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	630–674
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patient:innen, 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 Patient:innen in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
ZB	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	Zusatznutzen nicht belegt	2.086–2.231
	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	Zusatznutzen nicht belegt	630–674
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom				

### 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/Patientin für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient/ Patientin in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
ZB	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose oder Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	<u>1. Therapiejahr:</u> <sup>b</sup> 129.018,44 € – 130.319,10 € <u>2. Therapiejahr:</u> <sup>c</sup> 76.871,60 € – 77.870,94 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Kosten im 1. Therapiejahr für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gefolgt von Nivolumab als Monotherapie. c: Kosten im 2. Therapiejahr für Nivolumab als Monotherapie. HCC: Hepatozelluläres Karzinom		

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/Patientin für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient/Patientin in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
ZB	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</li> <li>Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul>	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung	<u>1. Therapiejahr:</u> 98.415,87 € <sup>b</sup> – 109.014,39 € <sup>c</sup> <u>2. Therapiejahr:</u> 78.772,72 € <sup>d</sup> – 109.014,39 € <sup>c</sup>
	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Best-Supportive-Care</li> </ul>	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Kosten im 1. Therapiejahr für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gefolgt von Durvalumab als Monotherapie.  
c: Kosten im 1. und 2. Therapiejahr für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab.  
d: Kosten im 2. Therapiejahr für Durvalumab als Monotherapie.  
HCC: Hepatozelluläres Karzinom

## 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/einer auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt/Ärztin 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 angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von Ipilimumab am gleichen Tag.

Die Patient:innen 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, Patient:innen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patient:innen mit vorheriger Autoimmunerkrankung, Patient:innen mit systemischer Immunsuppression, Patient:innen mit vorheriger Melanomtherapie (außer bestimmte Ausnahmen), Patient:innen mit vorheriger Behandlung mit einem Arzneimittel, das spezifisch auf T-Zell-Co Stimulation oder Checkpoint-Wege abzielt, Patient:innen 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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der/die behandelnde Arzt/Ärztin sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des/der behandelnden Arztes/Ärztin sowie einen Hinweis für andere Ärzte/Ärztinnen, dass der/die Patient/Patientin mit Nivolumab behandelt wird.