

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 Z

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.06.2025

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	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
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 der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus der Studie CA209-8HW	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	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
1L	Erstlinientherapie
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BICR	<i>Blinded Independent Central Review</i>
BMS	Bristol Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D-3L	<i>EuroQol 5 Dimensions 3 Levels</i>
FOLFIRI	Kombinationsbehandlung mit 5-FU/Leucovorin und Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD-10	<i>International Classification of Diseases Version 10</i>
imNW	Immunvermittelte Nebenwirkungen
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
KRAS	<i>Kirsten rat sarcome Proto-Onkogen Homolog</i>
mFOLFOX6	Kombinationsbehandlung mit 5-FU/Leucovorin und Oxaliplatin
MIUC	Muskelinvasives Urothelkarzinom
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
N. A.	Nicht erreicht
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NRAS	<i>Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog</i>
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OS	Gesamtüberleben
PD1	<i>Programmed Cell Death Protein-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
PFS	progressionsfreies Überleben
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire Core Module</i>
QLQ-CR29	<i>Quality of Life Questionnaire Colorectal Cancer</i>
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
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

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	C18.0, C18.1, C18.2, C18.3, C18.4, C18.5, C18.6, C18.7, C18.8, C18.9, C19, C20
Alpha-ID	I29956, I29958, I29959, I29964, I29966, I25671, I29971, I29972, I134895, I29954, I23227, I18119

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen in den folgenden Fällen indiziert: <ul style="list-style-type: none"> – Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms [...] 	19.12.2024	Z
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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. Zusammenführung 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.	20. Juli 2015 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	4. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	4. April 2016
OPDIVO ist in Kombination ^d mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) ^e gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). ^f	11. Mai 2016
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.	2. 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.	5. 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.	1. Juni 2021
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 (<i>Combined Positive Score</i> [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	1. April 2022
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	1. April 2022
OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	1. 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
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. 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	31. Mai 2023
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). ^h	26. Juni 2023
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC ⁱ oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	21. August 2023

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.	23. Mai 2024
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen indiziert.	28. Februar 2025
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 $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1).	15. Mai 2025
<p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 1. Dezember 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-platten-epithelialer 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. Oktober 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> <p>h: Im Abschnitt 5.1 werden Patienten mit hohem Rezidivrisiko definiert als Patienten mit einer Erkrankung im Stadium II bis IIIA nach IASLC 7. Auflage.</p> <p>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: <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; BMS: Bristol Myers Squibb; cHL: Klassisches Hodgkin-Lymphom; CPS: <i>Combined Positive Score</i>; EGFR: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>; HER2: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>; IASLC: <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>; MIUC: Muskelinvasives Urothelkarzinom; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i>; 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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Z	Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen	Pembrolizumab
<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 Unterstreichungen zu markieren.</p>		

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

Am 16. September 2021 wurde der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Pembrolizumab-Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweisen, gefasst. Darin wurde für Patient:innen, die für eine intensive Therapie geeignet sind, eine patientenindividuelle Therapie als zVT in Übereinstimmung mit den zu diesem Zeitpunkt aktuellen Fassungen der nationalen und internationalen Leitlinien festgelegt.

Am 5. Mai 2023 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2023-B-037) statt, in dem der G-BA unter Bezugnahme auf das im Beratungsgespräch übermittelte geplante Anwendungsgebiet folgende Aussage zur zVT von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab tätigte:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hohe Mikrosatelliteninstabilität aufweisen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

- Pembrolizumab als Monotherapie“

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

Die pivotale randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie CA209-8HW bildet damit nicht länger die vom G-BA festgelegte zVT ab, da eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur Behandlung der Patient:innen im Vergleichsarm angewendet wurde.

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 vorliegende Nutzenbewertung liegt keine relevante Studie für einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab entsprechend der Fragestellung vor. Folglich ist ein Zusatznutzen gegenüber der zVT nicht belegt.

Obwohl die pivotale Zulassungsstudie CA209-8HW keinen Vergleich zur zVT bietet, handelt es sich bei dieser Studie gegenwärtig um die beste Evidenz zum medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der in der Studie untersuchte Komparator „Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“ (unter Auswahl der Kombinationschemotherapieeregime mFOLFOX6 oder FOLFIRI, jeweils ggf. in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab) bildete zu Beginn der Studie noch den maßgeblichen Behandlungsstandard ab und ist weiterhin von klinischer Relevanz. Aus diesem Grund werden die aus der pivotalen Zulassungsstudie CA209-8HW verfügbaren Ergebnisse zur Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H im vorliegenden Dossier dargestellt und nachfolgend berichtet.

Bei der Studie CA209-8HW handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zu Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in unterschiedlichen Therapielinien, in der die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden mit „Nivo+Ipi“ bezeichnet) sowohl im Vergleich zu Chemotherapie (bedarfsweise in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab) nach ärztlicher Maßgabe (im Folgenden mit „Chemotherapie“ bezeichnet) als auch im Vergleich zu einer Nivolumab-Monotherapie untersucht wurde. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Sämtliche im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse entstammen einem Interimsstudienbericht vom 7. Februar 2024 und basieren auf einer präspezifizierten Interimsanalyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) zum Vergleich zwischen Nivo+Ipi und Chemotherapie bei Patient:innen ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (1L-Patient:innen).

Bei dem zugrunde liegenden Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 handelt es sich um den bislang aktuellsten und einzigen Datenschnitt, für den ein Studienbericht mit separaten Ergebnissen für die hier relevante Teilpopulation der 1L-Patient:innen vorliegt. Alle Auswertungen zu diesem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Datenschnitt betreffen entsprechend der präspezifizierten Testhierarchie ausschließlich den Nivo+Ipi-Arm und den Chemotherapie-Arm. Der primäre Studienbericht vom 6. Dezember 2024 beruht zwar auf einem späteren Datenschnitt (28. August 2024), bildet jedoch eine präspezifizierte Interimsanalyse des PFS zum Vergleich zwischen Nivo+Ipi und Nivolumab-Monotherapie bei Patient:innen aller Therapielinien ab und umfasst somit ausschließlich therapielinienübergreifende Auswertungen (ohne separate Auswertung der 1L-Patient:innen). Aus diesem Grund stehen bislang einzig für den Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 relevante Ergebnisse für die Zielpopulation im vorliegenden Dossier zur Verfügung.

Gemäß der präspezifizierten hierarchischen Teststrategie wurden im Rahmen der bislang vorliegenden Interimsanalysen noch keine Auswertungen des Gesamtüberlebens vorgenommen. Als bestverfügbare Evidenz werden die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsarm sowie Auswertungen zum PFS dargestellt. Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten und zur Verträglichkeit werden ebenfalls deskriptiv berichtet.

Die entsprechenden Ergebnisse der Zulassungsstudie CA209-8HW sind in der nachstehenden Tabelle 1-7 zusammengefasst und werden im Folgenden näher beschrieben. Da die vorliegenden Studienergebnisse aufgrund des Komparators (Chemotherapie) nicht zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet sind, wurde auf die Durchführung etwaiger Nachauswertungen für das vorliegende Dossier – etwa zur Berechnung relativer Risiken – verzichtet.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus der Studie CA209-8HW

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
Mortalität		
Todesfälle (%) ¹	44/200 (22,0)	37/88 (42,0)
PFS gemäß BICR (Zusatzanalyse) ²		
Insgesamt		
Median [95%-KI] (Monate) ³	N. A. [34,3; N. A.] vs. 6,2 [4,7; 9,0]	
HR [95%-KI], p-Wert ⁴	0,32 [0,23; 0,46]; p < 0,0001	
Bei zentral bestätigter dMMR/MSI-H ⁵		
Median [95%-KI] (Monate) ³	N. A. [38,4; N. A.] vs. 5,9 [4,4; 7,8]	
HR [95%-KI], p-Wert ⁴	0,21 [0,14; 0,32]; p < 0,0001	
Patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität		
Mittlere Änderung im Zeitverlauf ²		
EQ-5D-VAS	Kein Unterschied ⁶	
EORTC QLQ-C30	Klar erkennbare Tendenzen zum Vorteil von Nivo+Ipi	
EORTC QLQ-CR29	bei mehreren Funktions- und Symptomskalen ^{6,7}	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
Verträglichkeit		
Patient:innen mit UE (%) ¹		
Jegliche UE	197/200 (98,5)	86/88 (97,7)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	104/200 (52,0)	60/88 (68,1)
SUE	91/200 (45,5)	45/88 (51,1)
Zum Therapieabbruch führende UE	40/200 (20,0)	35/88 (39,8)
Datenschnitt 10/2023		
(1) Auswertung basiert auf der Sicherheitspopulation der 1L Patient:innen (N = 200 vs. N = 88)		
(2) Auswertung basiert auf der ITT-Population der 1L-Patient:innen (N = 202 vs. N = 101)		
(3) Kaplan-Meier-Schätzer		
(4) HR gemäß Cox-Regressionsmodell und gemäß p-Wert Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Seite des Tumors gemäß IRT (linksseitig, rechtsseitig)		
(5) Nur Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H (N = 171 vs. N = 84)		
(6) Beurteilt anhand der Verlaufskurven zur mittleren Änderung in beiden Studienarmen		
(7) Klare Tendenzen zugunsten von Nivo+Ipi zeigten sich beim EORTC QLQ-C30 jeweils in 4 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitminderung, Obstipation) und 4 Funktionsskalen (körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie beim EORTC-QLQ-CR29 in 3 Symptomskalen (Bauchschmerzen, Haarverlust, Geschmacksstörung)		
1L: Erstlinientherapie; BICR: <i>Blinded Independent Central Review</i> ; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EORTC: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; IRT: <i>Interactive Response Technology</i> ; ITT: <i>Intention to treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; N. A.: Nicht erreicht; Nivo+Ipi: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: <i>Quality of Life Questionnaire Core Module</i> ; QLQ-CR29: <i>Quality of Life Questionnaire Colorectal Cancer</i> ; SUE: Schwerwiegende(s) UE; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Mortalität*Todesfälle*

Bis zum vorliegenden Datenschnitt (12. Oktober 2023) waren 22,0 % der Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm und 42,0 % der Patient:innen im Chemotherapie-Arm verstorben.

Progressionsfreies Überleben (Zusatzanalyse)

Beim PFS gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung (*Blinded Independent Central Review*, BICR) ergab sich insgesamt ein deutlich ausgeprägter, statistisch signifikanter Vorteil für den Nivo+Ipi-Arm (HR [95-%-KI]: 0,32 [0,23; 0,46]; $p < 0,0001$). Das mediane PFS war im Nivo+Ipi-Arm noch nicht erreicht (Median [95-%-KI]: N. A. [34,30; N. A.]), wobei die Untergrenze des 95-%-KI darauf hindeutet, dass der Median wahrscheinlich 34 Monate übersteigt. Im Chemotherapie-Arm war das mediane PFS mit etwa 6 Monaten (Median [95-%-KI]: 6,2 [4,7; 9,0]) deutlich kürzer.

Darüber hinaus zeigte sich im PFS gemäß BICR auch bei Einschränkung auf Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H (entsprechend einem der beiden primären Studienendpunkte) ein statistisch signifikanter Vorteil für den Nivo+Ipi-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(HR [95%-KI]: 0,21 [0,14; 0,32]; $p < 0,0001$). Hier fiel der Effekt zugunsten von Nivo+Ipi sogar noch größer aus als in der Gesamtpopulation der 1L-Patient:innen. Zudem zeigten sich bei den zugehörigen Subgruppenanalysen, unabhängig vom untersuchten Merkmal, durchgehend konsistente Ergebnisse. Dies schließt u. a. Patient:innen sämtlicher Altersgruppen, Patient:innen mit Mutationen in den Genen BRAF, NRAS und/oder KRAS, sowie Patient:innen mit peritonealen und Lebermetastasen ein.

Patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität

Die patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität wurden in der Studie CA209-8HW anhand der EQ-5D-VAS, des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CR29 erhoben.

Das Vorliegen von Unterschieden zwischen den Studienarmen wurde anhand der deskriptiven Verlaufsabbildungen zur mittleren Änderung beurteilt. Während sich bei der EQ-5D-VAS kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, ergaben sich sowohl beim EORTC QLQ-C30 in mehreren Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitminderung, Obstipation) und mehreren Funktionsskalen (körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) als auch beim EORTC QLQ-CR29 in mehreren Symptomskalen (Bauchschmerzen, Haarverlust, Geschmacksstörung) klar erkennbare Tendenzen zum Vorteil der Behandlung mit Nivo+Ipi im Vergleich zur Chemotherapie. Nachteilige Tendenzen in Bezug auf den Nivo+Ipi-Arm wurden dagegen in keiner der Skalen beobachtet.

Diese deskriptiven Ergebnisse der Fragebögen zeigen, dass sich der statistisch signifikante PFS-Vorteil von Nivo+Ipi gegenüber der Chemotherapie auch in erkennbaren Verbesserungen der Symptomatik und Lebensqualität widerspiegelt.

Verträglichkeit

Für Nivo+Ipi wurden im Rahmen der Studie keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Insgesamt kam es im Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm numerisch seltener zu schweren, schwerwiegenden und zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignissen (UE).

Der Anteil der Patient:innen mit schweren UE lag im Nivo+Ipi-Arm bei 52,0 % und im Chemotherapie-Arm bei 68,1 %. SUE traten im Nivo+Ipi-Arm bei 45,5 % der Patient:innen und im Chemotherapie-Arm bei 51,1 % der Patient:innen auf. Zum Therapieabbruch führende UE wurden im Nivo+Ipi-Arm bei 20,0 % der Patient:innen und im Chemotherapie-Arm bei 39,8 % der Patient:innen dokumentiert.

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	
Z	Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine relevante Studie für einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab vor. Die Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H ist daher im Sinne der Fragestellung nicht möglich und ein **Zusatznutzen gegenüber der zVT ist nicht belegt**.

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als Zusatzinformation vorgelegten Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie CA209-8HW demonstrieren jedoch sehr deutliche patientenrelevante Vorteile der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber dem vormaligen Therapiestandard „Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“.

Der Anteil der Todesfälle war unter der Therapie mit Nivo+Ipi im Vergleich zur Chemotherapie sichtlich geringer (22 % vs. 42 %). Beim PFS wurde ein sehr deutlich ausgeprägter statistisch signifikanter Vorteil des Nivo+Ipi-Arms gegenüber der Chemotherapie festgestellt (HR [95%-KI]: 0,32 [0,23; 0,46]; $p < 0,0001$). In den Ergebnissen zur patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität waren in mehreren Skalen Vorteile der Therapie mit Nivo+Ipi erkennbar. Des Weiteren traten schwere, schwerwiegende und zum Therapieabbruch führende UE bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zur Chemotherapie insgesamt seltener auf und es wurden keine neuen Sicherheitssignale im Rahmen der Studie identifiziert.

Insgesamt belegen die vorliegenden Studienergebnisse einen sehr deutlichen medizinischen Nutzen der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.

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 für das Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind Erwachsene, die an einem nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H erkrankt sind und keine vorangegangene Behandlung gegen die metastasierte Erkrankung erhalten haben. Diese Patient:innen sind schwerwiegend erkrankt und haben meist keine Perspektive auf Heilung der Erkrankung. Für die Behandlung der Patient:innen kommt primär eine Monotherapie mit Pembrolizumab infrage. Andere Therapieoptionen sind im Vergleich mit einer unzureichenden Wirksamkeit und Sicherheit verbunden.

Das Kolorektalkarzinom umfasst alle bösartigen Tumore des Dickdarms (Kolon) (ICD-10-Code: C18) und des Mastdarms (Rektum) (ICD-10-Code: C19, C20). Etwa zwei Drittel der Erkrankungen betreffen hierbei das Kolon und ein Drittel das Rektum. Das Kolorektalkarzinom ist bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebsneuerkrankung. Männer erkranken dabei altersunabhängig tendenziell etwas häufiger am Kolorektalkarzinom als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren (Männer) bzw. 75 Jahren (Frauen).

Werden Fernmetastasen diagnostiziert (UICC-Stadium IV), ist in aller Regel eine palliative Therapie des Kolorektalkarzinoms indiziert. Da das Kolorektalkarzinom in frühen Stadien keine oder nur unspezifische Symptome verursacht, wird ein bedeutsamer Anteil der Diagnosen erst im metastasierten Stadium gestellt. Das relative 5-Jahres-Überleben der Patient:innen in UICC-Stadium IV beträgt weniger als 20 %.

Im Falle einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) sind eines oder mehrere Gene des Mismatch-Reparatur-Systems defizient oder durch Hypermethylierung inaktiviert. Eine dMMR kann, insbesondere in den Bereichen der Mikrosatelliten, die Anhäufung von Mutationen verursachen. Dies wird als hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bezeichnet. Die Prävalenz von MSI-H bei Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom liegt bei etwa 5 %. Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H weisen eine schlechtere Prognose auf als solche mit stabilem Mikrosatellitenstatus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom können nur in sehr wenigen Fällen von der Erkrankung geheilt werden. Die hohe Krankheitslast, die durch den Primärtumor verursacht wird, wird durch zusätzliche Symptome am Ort der Metastasierung verstärkt. Das primäre Behandlungsziel für Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ist daher, das Überleben zu verlängern und die Verschlechterung von Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bestmöglich hinauszuzögern.

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)

Onkopedia-Leitlinien empfehlen als Erstlinientherapie für Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H eine Immuntherapie, entweder mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder eine Pembrolizumab-Monotherapie. Die Empfehlung der DGHO für Pembrolizumab deckt sich mit Empfehlungen internationaler Leitlinien mit Stand vor 2025. Bis zur Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab war Pembrolizumab der einzige für die Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H zugelassene PD1-Inhibitor. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab wurde in der pivotalen, offenen Phase-3-Studie KEYNOTE-177 gegenüber Chemotherapie (mFOLFOX6 oder FOLFIRI, bedarfsweise in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab) untersucht. Dabei führte Pembrolizumab zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Chemotherapie.

Trotz der deutlichen Verbesserung der Situation durch die Zulassung von Pembrolizumab besteht weiterhin ein ausgeprägter Bedarf für sichere und wirksame Behandlungsoptionen zur Erweiterung des Therapiespektrums. Dieser therapeutische Bedarf für zusätzliche Therapieoptionen wird durch die Tatsache unterstrichen, dass eine Therapieempfehlung für Nivolumab (sowohl in Kombination mit Ipilimumab als auch als Monotherapie) als Erstlinientherapie für Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H bereits im Jahr 2021 – und damit mehr als drei Jahre vor der jetzigen Zulassungserweiterung – in die NCCN-Leitlinie „Colon Cancer“ aufgenommen wurde (damals noch mit niedrigem Evidenzgrad).

Durch die Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab steht den Patient:innen nun eine zusätzliche, hochwirksame Therapie mit bekanntem Sicherheitsprofil zur Verfügung. Nivolumab und Ipilimumab haben eine komplementäre Wirkweise, wodurch der Therapieeffekt über den der Einzelsubstanzen hinaus gesteigert werden kann. In klinischen Studien zeigte Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab einen robusten, dauerhaften klinischen Nutzen bei Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und dMMR/MSI-H. In der Phase-2-Studie CA209-142 erhielten 45 Patient:innen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Erstlinientherapie. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von über 5 Jahren (64 Monate) wurde das mediane PFS noch nicht erreicht. Auch die mediane Ansprechdauer (mDOR) war zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht. Die objektive Ansprechrate betrug 71 %

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(95%-KI: 56–84 %). Der Anteil der Patient:innen mit einem kompletten Ansprechen lag bei 20 %, mit einem partiellen Ansprechen bei 51 %. Diese Ergebnisse deuten auf einen großen klinischen Nutzen hin.

Im Vergleich zum vormaligen Therapiestandard der FOLFOX- bzw. FOLFIRI-Kombinationschemotherapien (gegebenenfalls in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab) reduzierte Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Studie CA209-8HW bei 1L-Patient:innen mit zentral bestätigtem dMMR/MSI-H das Risiko einer Progression oder eines Todes um 79 %. Diese klinischen Vorteile bestehen auch bei Patient:innen mit sensiblen pathologischen Merkmalen, die bislang weniger effizient auf systemische Therapien ansprachen. Dazu gehören u. a. Patient:innen mit Mutationen in den Genen BRAF, NRAS und/oder KRAS, sowie Patient:innen mit Lebermetastasen. Die Ergebnisse der Studie zu den Endpunkten Lebensqualität und Sicherheit zeigen weitere Vorteile der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer Chemotherapie auf (vgl. hierzu auch Modul 4 zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen).

Die bislang verfügbare medizinische Evidenz deutet darauf hin, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab einen deutlichen Mehrwert für die Versorgung von Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H bietet. Daher ist davon auszugehen, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab einen relevanten Beitrag zur Deckung des Therapiebedarfs leisten kann.

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	
Z	Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen	379 – 931

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			
Z	Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliten-instabilität bei Erwachsenen	Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliten-instabilität bei Erwachsenen	Zusatznutzen nicht belegt	379 – 931
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	
Z	Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei Erwachsenen	<u>1. Therapiejahr:</u> ¹ 97.890,24 € (Q4W) – 99.190,90 € (Q2W) <u>2. Therapiejahr:</u> ² 77.870,94 € (Q2W) – 76.871,60 € (Q4W)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. (1) Entstehende Kosten im ersten Therapiejahr für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gefolgt von Nivolumab als Monotherapie. (2) Entstehende Kosten im zweiten Therapiejahr für Nivolumab als Monotherapie.		

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			
Z	Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen	Pembrolizumab (KEYTRUDA [®])	Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen	<u>1. Therapiejahr:</u> ¹ 82.308,79 € (Q6W) – 83.178,79 € (Q3W) <u>2. Therapiejahr:</u> ² 82.308,79 € (Q6W) – 83.178,79 € (Q3W)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. (1) Entstehende Kosten im ersten Therapiejahr für Pembrolizumab als Monotherapie. Die Kostenspanne ergibt sich in Abhängigkeit von der Anzahl durchgeführter Zyklen von Pembrolizumab als Monotherapie. (2) Entstehende Kosten im zweiten Therapiejahr für Pembrolizumab als Monotherapie. Die Kostenspanne ergibt sich in Abhängigkeit von der Anzahl durchgeführter Zyklen von Pembrolizumab als Monotherapie.				

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

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und/oder Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, (gegebenenfalls) gefolgt von Ipilimumab, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und Filter zu verwenden.

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 *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-)Performance-Status ≥ 2 , Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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