

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 P

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2025

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.....	15
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	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	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-577	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient/Patientin für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient/Patientin 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
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DMFS	Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastasis-Free Survival)
E	Esophageal
EC	Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer)
ECS	Esophageal Cancer Subscale
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
G	General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJC	Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und Verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision
imNW	Immunvermittelte Nebenwirkungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
MIUC	Muskelinvasives Urothelkarzinom (Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma)
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (Not Applicable)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nCRT	Neoadjuvante Chemoradiotherapie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SCCHN	Platteneithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
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	C15.- Bösartige Neubildung des Ösophagus (C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4, C15.5, C15.8, C15.9) C16.- Bösartige Neubildung des Magens (C16.0)
Alpha-ID	I105554, I105555, I105556, I29934, I29935, I133620, I134847, I127455 I109991
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10: Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und Verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision; 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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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). ^b	28.07.2021	P
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO [®] zu entnehmen.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19.06.2015

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p> <p>Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission^a:</p> <p>OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p>	<p>20.07.2015</p> <p>28.10.2015</p>
<p>OPDIVO ist als Monotherapie^b zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.^c</p>	<p>04.04.2016</p>
<p>OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.</p>	<p>04.04.2016</p>
<p>OPDIVO ist in Kombination^d mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS)^e gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).^f</p>	<p>11.05.2016</p>
<p>OPDIVO ist als Monotherapie^b zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.</p>	<p>21.11.2016</p>
<p>OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1).^f</p>	<p>28.04.2017</p>

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.	02.06.2017
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	30.07.2018
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	11.01.2019
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). ^f	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). ^f	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). ^f	28.07.2021

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 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren.	19.10.2021
OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	01.04.2022
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	01.04.2022
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 ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	01.04.2022
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	31.05.2023
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	31.05.2023
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). ^f	26.06.2023

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC ^h oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	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
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen in den folgenden Fällen indiziert: – Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms ⁱ – Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nachvorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie (siehe Abschnitt 5.1). ^f	19.12.2024
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen indiziert.	28.02.2025
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). ^j	15.05.2025
<p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (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 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.</p> <p>d: Der Text „zur Kombination mit Ipilimumab“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur Behandlung (Monotherapie) des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen eingefügt.</p> <p>e: Der Abschnitt „und des Gesamtüberlebens (OS)“ wurde erst mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 19.10.2017 eingefügt.</p> <p>f: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO[®] zu entnehmen.</p> <p>g: Der Text „und Jugendlichen ab 12 Jahren“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur adjuvanten Behandlung des Melanoms bzw. zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen eingefügt.</p> <p>h: Der Text „des Melanoms im Stadium IIB oder C oder“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur adjuvanten Behandlung des Melanoms eingefügt.</p> <p>i: Der Text „Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen eingefügt.</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>j: Im Abschnitt 5.1 werden Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko definiert als Patient:innen mit einer Erkrankung im Stadium IIA bis IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BMS: Bristol Myers Squibb; cHL: Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma); CPS: Combined Positive Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2); MIUC: Muskelinvasives Urothelkarzinom (Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1: Programmed Death Ligand-1; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCCHN: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck); UICC: Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)</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	
P	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Beobachtendes Abwarten
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie</p>		

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

Vor dem initialen Verfahren fanden zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. In der ersten Beratung am 10.12.2020 (Vorgangsnummer 2020-B-307) legte der G-BA beobachtendes Abwarten als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) fest und bestätigte dies im Rahmen der zweiten Beratung am 09.06.2021 (Vorgangsnummer 2021-B-099) sowie des initialen Verfahrens zur Nutzenbewertung von Nivolumab (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-728). Auch im Zuge einer erneuten Beratung am 28.05.2025 (Vorgangsnummer 2025-B-081) bestätigte der G-BA die Festlegung der zVT beobachtendes Abwarten im vorliegenden AWG.

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 erneute Nutzenbewertung von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Karzinomen des Ösophagus (Esophageal Cancer, EC) oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer, GEJC) bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach neoadjuvante Chemoradiotherapie (nCRT) wird die Zulassungsstudie CA209-577 herangezogen.

Die Studie CA209-577 war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich des krankheitsfreien Überlebens (Disease-Free Survival, DFS) zwischen Nivolumab und Placebo bei erwachsenen Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung (\geq ypT1 oder \geq ypN1) nach vorheriger nCRT. Der Placebo-Arm der Studie CA209-577 bildet die zVT beobachtendes Abwarten adäquat ab. Die Studie ermöglicht somit einen direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zVT.

In Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten einschließlich der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene im Detail dargestellt.

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-577

Studie CA209-577 Endpunkt	Nivolumab vs. zVT		Ausmaß des Zusatznutzens
MORTALITÄT			
OS	Mediane Zeit bis zum Tod (Monate) HR [95 %-KI], p-Wert	51,71 vs. 35,25 0,854 [0,704; 1,034], 0,1064	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie CA209-577 Endpunkt	Nivolumab vs. zVT		Ausmaß des Zusatznutzens
MORBIDITÄT			
Rezidive			
DFS	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) HR [95 %-KI], p-Wert	21,26 vs. 10,81 0,758 [0,632; 0,910], 0,0029	Beträchtlicher Zusatznutzen
Rezidivrate	Patient:innen mit Ereignis (%) RR [95 %-KI], p-Wert	62,8 vs. 70,6 0,89 [0,81; 0,98], 0,0192	
Ergänzend: DMFS	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) HR [95 %-KI], p-Wert	27,27 vs. 14,59 0,747 [0,623; 0,896], 0,0016	
Ergänzend: Zeit bis zur nachfolgenden systemischen Krebstherapie	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]	32,99 vs. 18,07 0,73 [0,61; 0,88]	
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS			
EQ-5D VAS	Mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate) HR [95 %-KI], p-Wert	N.A. vs. N.A. 1,304 [0,904; 1,881], 0,1597	Zusatznutzen nicht belegt
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E			
Gesamtscore des FACT-E	Mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert	N.A. vs. N.A. 1,023 [0,596; 1,754], 0,9560	Zusatznutzen nicht belegt
Ergänzend: FACT-ECS	Mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert	N.A. vs. N.A. 1,009 [0,648; 1,571], 0,9131	
Ergänzend: FACT-G	Mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert	N.A. vs. N.A. 1,102 [0,681; 1,784], 0,6896	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie CA209-577 Endpunkt	Nivolumab vs. zVT		Ausmaß des Zusatznutzens
SICHERHEIT			
UE-Hauptkategorien			
Ergänzend: Jegliche UE	Patient:innen mit Ereignis (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert	96,8 vs. 92,7 0,49 vs. 0,49 1,135 [0,972; 1,326], 0,1064	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Patient:innen mit Ereignis (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert	41,4 vs. 36,5 N.A. vs. N.A. 1,141 [0,896; 1,451], 0,2847	
SUE	Patient:innen mit Ereignis (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert	32,9 vs. 31,5 N.A. vs. N.A. 1,024 [0,788; 1,332], 0,8569	
Zum Therapieabbruch führende UE	Patient:innen mit Ereignis (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert	13,9 vs. 6,2 N.A. vs. N.A. 2,291 [1,334; 3,934], 0,0020	
Finaler Datenschnitt zum 07.11.2024 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival); DMFS: Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastasis-Free Survival); E: Esophageal; ECS: Esophageal Cancer Subscale; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; G: General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (Not Applicable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Mortalität: Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zeigt sich in der Studie CA209-577 kein statistisch signifikanter, jedoch ein numerischer Vorteil von Nivolumab gegenüber der zVT (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,854 [0,704; 1,034], $p = 0,1064$). Zum finalen Datenschnitt der Studie betrug das mediane OS im Nivolumab-Arm 51,71 Monate. Im Placebo-Arm betrug das mediane OS 35,25 Monate. Somit konnte durch die Behandlung mit Nivolumab ein um mehr als 16 Monate längeres medianes OS im Vergleich zur zVT erzielt werden. Dementsprechend waren auch die Überlebensraten im Nivolumab-Arm durchgehend höher als im Placebo-Arm; die Überlebensrate nach 5 Jahren beträgt 46,3 % im Nivolumab-Arm und nur 40,7 % im Placebo-Arm.

Ein **Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT ist für den Endpunkt OS **nicht belegt**.

Morbidität

Rezidive

Sowohl hinsichtlich des DFS (HR [95 %-KI]: 0,758 [0,632; 0,910], $p = 0,0029$) als auch der Rezidivrate (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 0,89 [0,81; 0,98], $p = 0,0192$) zeigt sich in der Studie CA209-577 ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil von Nivolumab gegenüber der zVT. Das mediane DFS wurde durch Nivolumab nahezu verdoppelt und betrug zum finalen Datenschnitt der Studie im Nivolumab-Arm 21,26 Monate gegenüber nur 10,81 Monaten im Placebo-Arm.

Vor dem Hintergrund, dass Fernmetastasen die häufigste Form der Rezidive im AWG darstellen, ist auch der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab im fernmetastasenfreien Überleben (Distant Metastasis-Free Survival, DMFS) hervorzuheben (HR [95 %-KI]: 0,747 [0,623; 0,896] $p = 0,0016$). Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber der zVT hinsichtlich der Zeit bis zur nachfolgenden systemischen Krebstherapie (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,61; 0,88]) unterstreicht zusätzlich den klinisch relevanten Nutzen der adjuvanten Behandlung.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Rezidive ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS) um 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) zeigt sich in der Studie CA209-577 kein Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95 %-KI]: 1,304 [0,904; 1,881], $p = 0,1597$).

Ein **Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT ist für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E

Hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesamtscore des Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Esophageal (E) um 15 % der Skalenspannweite (26,4 Punkte) zeigt sich in der Studie CA209-577 kein Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95 %-KI]: 1,023 [0,596; 1,754], $p = 0,9560$). Auch in den weiteren Skalen/Subskalen des FACT-E zeigen sich in den Analysen keine Unterschiede zwischen Nivolumab und der zVT.

Ein **Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT ist für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E **nicht belegt**.

Sicherheit: unerwünschte Ereignisse

In der Studie CA209-577 zeigt sich weder hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE) jeglichen Grades noch bei schweren UE (Common Terminology Criteria for

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) ein Unterschied zwischen Nivolumab und der zVT. Einzig bei zum Therapieabbruch führenden UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab (HR [95 %-KI]: 2,291 [1,334; 3,934], $p = 0,0020$).

Das Sicherheitsprofil von Nivolumab wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit spezifischen UE unter Nivolumab sind in der Fachinformation zu finden. Auch die in der Studie CA209-577 aufgetretenen UE decken sich mit dem bekannten und zu erwartenden Sicherheitsprofil, sodass auch diese mit den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen gut beherrschbar sind.

Die in der Studie CA209-577 häufiger aufgetretenen Therapieabbrüche infolge von UE waren aufgrund des Vergleichs mit Placebo, also des Vergleichs mit keiner Behandlung, erwartbar. Vielmehr ist der Unterschied in den zum Therapieabbruch führenden UE durch den Vergleich einer aktiv wirksamen Therapie mit keiner Behandlung immanent und stellt den für Nivolumab gezeigten beträchtlichen Vorteil in Bezug auf die Verlängerung des DFS und die Vermeidung von Rezidiven nicht infrage – insbesondere da auch Patient:innen, die vorzeitig abbrechen, von der Behandlung mit Nivolumab profitieren können.

Ein **Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT ist für den Endpunkt UE **nicht belegt**.

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)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
P	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Mit Nivolumab wurde erstmals ein Arzneimittel explizit für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit EC oder GEJC zugelassen, bei denen nach nCRT eine pathologische Resterkrankung besteht. Die Patient:innen im vorliegenden AWG weisen aufgrund der pathologischen Resterkrankung ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung von Rezidiven auf. Etwa ein Drittel dieser Patient:innen entwickelt ein Rezidiv, wobei am häufigsten Fernmetastasen auftreten. Das Auftreten eines Rezidivs markiert in der Regel das Scheitern des initial kurativen Behandlungsversuchs, womit eine erneute, meist palliative Therapie erforderlich wird.

Durch die Behandlung mit Nivolumab konnte bis zum finalen Datenschnitt der Studie CA209-577 ein medianes OS von knapp 52 Monaten und damit ein im Vergleich zur zVT mehr als 16 Monate längeres medianes OS erzielt werden. Zwar ist der Unterschied zwischen den Behandlungen im OS nicht statistisch signifikant, dennoch liegt ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zur zVT vor.

Die Vermeidung von Rezidiven wie auch die Verlängerung der krankheitsfreien Zeit ist im vorliegenden AWG von zentraler Bedeutung. In der Studie CA209-577 reduzierte die Behandlung mit Nivolumab das Risiko für ein Rezidiv (Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, Fernmetastasen) oder den Tod jeglicher Ursache statistisch signifikant um 11,0 % gegenüber der zVT. Auch die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Rezidivs oder des Todes jeglicher Ursache konnte gegenüber der zVT durch die Behandlung mit Nivolumab statistisch signifikant und in einem klinisch relevanten Ausmaß verlängert werden. So wurde das mediane DFS durch Nivolumab gegenüber der zVT nahezu verdoppelt und beträgt zum finalen Datenschnitt 21,26 Monate gegenüber nur 10,81 Monaten im Placebo-Arm. Der positive Effekt von Nivolumab zeigt sich insbesondere auch in Bezug auf die Entwicklung von Fernmetastasen: Die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder dem Tod jeglicher Ursache konnte durch Nivolumab (medianes DMFS: 27,27 Monate) im Vergleich zur zVT (medianes DMFS: 14,59 Monate) statistisch signifikant verlängert werden. Darüber hinaus führte die Behandlung mit Nivolumab zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden systemischen Krebstherapie, was den klinisch relevanten Nutzen der adjuvanten Behandlung zusätzlich unterstreicht.

Weder hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS noch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-E zeigte sich ein Unterschied zwischen Nivolumab und der zVT. Diese Beobachtung gewinnt besondere Bedeutung aufgrund der Tatsache, dass hier eine aktiv wirksame immunonkologische Behandlung mit einer Placebo-Behandlung verglichen wird. Unter der Behandlung mit Nivolumab konnte in der Studie CA209-577 sowohl der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E über den gesamten Therapieverlauf auf einem gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vergleichbaren Niveau gehalten werden – ein wichtiger Aspekt bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens in der adjuvanten Therapiesituation.

Das Sicherheitsprofil von Nivolumab wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit spezifischen UE unter Nivolumab sind in der Fachinformation zu finden. Auch die in der Studie CA209-577 aufgetretenen UE decken sich mit dem bekannten und zu erwartenden Sicherheitsprofil, sodass auch diese mit den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen gut beherrschbar sind. Unter Berücksichtigung des Vergleichs einer aktiv wirksamen Therapie mit keiner Behandlung stellt der beobachtete Nachteil von Nivolumab hinsichtlich der zum Therapieabbruch führenden UE die positiven Effekte von Nivolumab nicht infrage.

Der therapeutisch relevante Nutzen von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von EC und GEJC wurde schnell erkannt und hat sich seither kontinuierlich gefestigt. Auf Basis der Ergebnisse des primären Datenschnitts wurde Nivolumab bereits vor der Zulassung in der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie (Juni 2021) empfohlen und auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)-Leitlinie (April 2021) hob die ersten Ergebnisse der Studie CA209-577 noch vor der Zulassung positiv hervor. Seit der Zulassung im Juli 2021 hat sich Nivolumab im vorliegenden AWG etabliert und wird heute in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien als Standard für die adjuvante Therapie von Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach nCRT empfohlen. Durch Nivolumab konnte somit eine wichtige Versorgungslücke geschlossen und der Behandlungsalgorithmus grundlegend verändert werden – vom passiven Abwarten hin zu einer aktiven, evidenzbasierten adjuvanten Therapiestrategie.

Nivolumab erreicht sowohl hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven als auch der Verlängerung des DFS wie auch des DMFS eine gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten klinisch bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens und erfüllt damit die maßgeblichen Behandlungsziele im vorliegenden AWG. Dabei bleiben sowohl der Gesundheitszustand als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität unbeeinträchtigt. Die UE sind handhabbar und mit den etablierten Sicherheitsmaßnahmen gut beherrschbar.

Unter Abwägung aller Ergebnisse aus der Studie CA209-577 ergibt sich insgesamt ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT.

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 von Nivolumab im vorliegenden AWG umfasst erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT.

Die Diagnose eines EC oder GEJC hat für die Betroffenen eine radikale Veränderung ihrer Lebenssituation zur Folge. Neben den krankheitsbedingten körperlichen Symptomen wie Dysphagie, Odynophagie, Übelkeit, Erbrechen, frühes Sättigungsgefühl, Brustschmerzen, gastrointestinale Blutungen und Appetitlosigkeit erleben die Patient:innen erhebliche psychosoziale Belastungen. Die Lebensqualität wird sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch die notwendigen Behandlungen stark beeinträchtigt. Körperliche Funktionsstörungen gehen dabei mit vielfältigen psychischen und sozialen Herausforderungen einher. Dies erfordert einen ganzheitlichen Therapieansatz.

Die Patient:innen im vorliegenden AWG weisen nach nCRT eine pathologische Resterkrankung auf. Trotz des kurativen Behandlungsansatzes ist die Prognose schlecht, da die pathologische Resterkrankung mit einem erhöhten Risiko für Rezidive einhergeht und mit einem deutlich verringerten DFS sowie OS verbunden ist.

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)

Nivolumab ist der erste und nach wie vor einzige zugelassene Wirkstoff zur adjuvanten Behandlung von EC oder GEJC bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT.

Mit Nivolumab steht eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption für die adjuvante Behandlung dieser Patient:innen zur Verfügung, die das Auftreten von Rezidiven verhindert, das DFS statistisch signifikant verlängert und die Lebensqualität erhält (siehe Modul 4P und Abschnitt 1.5).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bereits vor der Zulassung wurde Nivolumab in der NCCN-Leitlinie (Juni 2021) empfohlen und die Ergebnisse der Studie CA209-577 in der DGHO-Leitlinie (April 2021) positiv hervorgehoben. Seit der Zulassung im Juli 2021 hat sich Nivolumab im vorliegenden AWG etabliert und wird heute in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien als Standard für die adjuvante Therapie von Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach nCRT empfohlen. Die Zulassung von Nivolumab hat eine Versorgungslücke geschlossen und den Behandlungsalgorithmus grundlegend verändert – vom passiven Abwarten hin zu einer aktiven, evidenzbasierten adjuvanten Therapiestrategie.

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
P	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	577-914
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie		

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 ^a	Kurzbezeichnung			
P	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Beträchtlich	577-914
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie</p>				

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 ^a	Kurzbezeichnung	
P	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	76.871,60 €-77.271,60 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie		

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 ^a	Kurzbezeichnung			
P	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit EC oder GEJC mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger nCRT, in adjuvanter Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EC: Karzinom des Ösophagus (Esophageal Cancer); GEJC: Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer); nCRT: Neoadjuvante Chemoradiotherapie</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem/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.

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 einem anfänglichen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status ≥ 2 , die keine gleichzeitige Chemoradiotherapie vor der Operation erhalten hatten, Patient:innen mit Stadium IV resezierbarer Erkrankung, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, 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 beschrieben. Bristol Myers Squibb (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/die behandelnde Arzt/Ärztin sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.