

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 R

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.12.2025

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	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

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).....	15
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Behandlungseffekte von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ auf Basis der Studie CA209-274	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).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (<i>Classical Hodgkin Lymphoma</i>)
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DFS	Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-Free Survival</i>)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EQ-5D-3L VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
KI	Konfidenzintervall
MIUC	Muskelinvasives Urothelkarzinom
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (<i>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</i>)
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SUE	Schwerwiegende UE

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
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.

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nivolumab
Handelsname:	OPDIVO®
ATC-Code:	L01FF01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42048
Pharmazentralnummer (PZN)	11024601 11024618 17197047 19269294
ICD-10-GM-Code	C65, C66, C67.0, C67.1, C67.2, C67.3, C67.4, C67.5, C67.6, C67.7, C67.8, C67.9, C68.0, C68.9
Alpha-ID	I20221, I22612, I14599, I15093, I15359, I15410, I15290, I14847, I20690, I22503, I104386, I14334, I22754, I22909

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 des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert.	1. April 2022	R
MIUC: Muskelinvasives Urothelkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1 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.	19.06.2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20.07.2015
Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission ^a : OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	28.10.2015
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. ^c	04.04.2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04.04.2016
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	11.05.2016
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.	21.11.2016

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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	28.04.2017
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.	02.06.2017
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	28.07.2021
OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 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, rezidierten 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, rezidierten 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
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 ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1). ^j	15.05.2025
AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>); BMS: Bristol Myers Squibb; cHL: Klassisches Hodgkin-Lymphom (<i>Classical Hodgkin Lymphoma</i>); CPS: Combined Positive Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>); MIUC: Muskelinvasives Urothelkarzinom (<i>Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma</i>); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PD-L1: Programmed Death Ligand-1; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>); SCCHN: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (<i>Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck</i>); UICC: Internationale Vereinigung gegen Krebs (<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>) a. Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet. 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. c. Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
d. Der Text „zur Kombination mit Ipilimumab“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur Behandlung (Monotherapie) des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen eingefügt. e. Der Abschnitt „und des Gesamtüberlebens (OS)“ wurde erst mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 19.10.2017 eingefügt. f. Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO® zu entnehmen. g. Der Text „und Jugendlichen ab 12 Jahren“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur adjuvanten Behandlung des Melanoms bzw. zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen eingefügt. h. Der Text „des Melanoms im Stadium IIB oder C oder“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur adjuvanten Behandlung des Melanoms eingefügt. 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. 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.	

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	
R	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Beobachtendes Abwarten
PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>		
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 Unterstreichnung zu markieren.		

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

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert.

Im Beschluss zur Erstbewertung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet im Jahr 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die folgenden zwei Teilpopulationen gebildet:

- Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben.

Der G-BA hat die Geltungsdauer des Beschlusses für Patientenpopulation b) zeitlich bis zum 15.12.2025 befristet. Da die Patientenpopulation a) explizit von der Befristung des Beschlusses ausgenommen wurde, wird im vorliegenden Nutzendossier zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf ausschließlich die Patientenpopulation b) betrachtet.

Für diese Teilpopulation hat der G-BA im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Beobachtendes Abwarten

Die Operationalisierung des beobachtenden Abwartens im Rahmen von klinischen Studien kann laut G-BA mit Hilfe einer Placebo-Gabe erfolgen. Die zVT „Beobachtendes Abwarten“ wurde für dieses zugrundeliegende Teilanwendungsgebiet bereits in der Erstbewertung im Jahr 2022 festgelegt und deren Umsetzung in der Studie CA209-274 durch den G-BA akzeptiert.

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)

Die dargelegten Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab bei der adjuvanten Behandlung in dem dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Teilanwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“ basieren auf der multizentrischen, doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie CA209-274.

Da es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) handelt, entspricht die Studie CA209-274 dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus ist die Studie endpunktübergreifend durch ein niedriges Verzerrungspotential und somit durch eine hohe Aussagesicherheit gekennzeichnet. Die zVT ist durch die Placebo-Gabe adäquat umgesetzt. Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant und die Studie ist uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die vorliegenden Nachweise besitzen eine hohe Aussagekraft und werden daher insgesamt als ausreichend verlässlich bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Studie mit der Aussagesicherheit eines **Hinweises** zu ermöglichen.

In Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ einschließlich der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens dargestellt.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Behandlungseffekte von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ auf Basis der Studie CA209-274

CA209-274	Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten		Ausmaß des Zusatznutzens
MORTALITÄT			
OS	Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	N.A. vs. 59,43	Beträchtlicher Zusatznutzen
	HR [95 %-KI]	0,626 [0,437; 0,896]	
	p-Wert	0,0099	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CA209-274	Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten		Ausmaß des Zusatznutzens
MORBIDITÄT			
Rezidive			Beträchtlicher Zusatznutzen
DFS	Mediane Zeit bis zum Rezidiv oder zum Tod (Monate) HR [95 %-KI] p-Wert	55,49 vs. 8,41 0,574 [0,417; 0,790] 0,0006	
Rezidivrate (ergänzende Darstellung)	Patient:innen mit Ereignis (%) RR [95-%KI] p-Wert	48,6 vs. 64,8 0,75 [0,61; 0,92] 0,0068	
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ^a			
Fatigue	Median HR [95 %-KI] p-Wert	4,90 vs. 3,78 0,972 [0,708; 1,334] 0,8608	
Nausea und Erbrechen	Median HR [95 %-KI] p-Wert	N.A. vs. N.A. 1,347 [0,862; 2,104] 0,1911	
Schmerz	Median HR [95 %-KI] p-Wert	9,69 vs. 4,76 0,748 [0,539; 1,039] 0,0837	
Dyspnoe	Median HR [95 %-KI] p-Wert	15,93 vs. N.A. 1,166 [0,776; 1,751] 0,4603	
Schlaflosigkeit	Median HR [95 %-KI] p-Wert	15,80 vs. 10,61 0,723 [0,494; 1,058] 0,0952	
Appetitminderung	Median HR [95 %-KI] p-Wert	15,93 vs. N.A. 1,144 [0,767; 1,707] 0,5097	
Obstipation	Median HR [95 %-KI] p-Wert	N.A. vs. N.A. 0,877 [0,564; 1,363] 0,5596	
Diarrhoe	Median HR [95 %-KI] p-Wert	N.A. vs. N.A. 0,951 [0,614; 1,472] 0,8211	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CA209-274		Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten		Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Allgemeiner Gesundheitszustand</u>				
EQ-5D-3L VAS ^b	Median	25,13 vs. 9,43		
	HR [95 %-KI]	0,625 [0,449; 0,869]		
	p-Wert	0,0245		
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT				
<u>EORTC QLQ-C30^a</u>				Kein Zusatznutzen belegbar
Körperliche Funktion	Median	16,43 vs. N.A.		
	HR [95 %-KI]	0,843 [0,570; 1,249]		
	p-Wert	0,3949		
Rollenfunktion	Median	8,31 vs. 5,55		
	HR [95 %-KI]	0,925 [0,657; 1,303]		
	p-Wert	0,6562		
Emotionale Funktion	Median	N.A. vs. 12,91		
	HR [95 %-KI]	0,780 [0,525; 1,158]		
	p-Wert	0,2176		
Kognitive Funktion	Median	7,66 vs. 8,61		
	HR [95 %-KI]	1,006 [0,708; 1,429]		
	p-Wert	0,9726		
Soziale Funktion	Median	15,64 vs. N.A.		
	HR [95 %-KI]	1,060 [0,723; 1,553]		
	p-Wert	0,7661		
Globaler Gesundheitszustand	Median	9,95 vs. 10,51		
	HR [95 %-KI]	0,942 [0,655; 1,355]		
	p-Wert	0,7467		
VERTRÄGLICHKEIT ^c				
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)	9,49 vs. 15,01		Kein Zusatznutzen belegbar
	HR [95 %-KI]	1,230 [0,875; 1,728]		
	p-Wert	0,2348		
SUE	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)	N.A. vs. N.A.		
	HR [95 %-KI]	0,827 [0,566; 1,209]		
	p-Wert	0,3271		
Zum Therapieabbruch führende UE	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)	N.A. vs. N.A.		
	HR [95 %-KI]	1,943 [1,045; 3,616]		
	p-Wert	0,0327		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CA209-274	Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten	Ausmaß des Zusatznutzens
Datenschnitt 06.01.2025^d. CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DFS: <i>Krankheitsfreies Überleben (Disease-free Survival)</i>; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>; EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; N.A.: <i>Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht</i>; RR: <i>Relatives Risiko</i>; SUE: <i>Schwerwiegende UE</i>; UE: <i>Unerwünschte Ereignisse</i> a. Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in Monaten b. Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in Monaten c. In den Auswertungen wurden Ereignisse ausgeschlossen, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Weiter wurden nur UE berücksichtigt, die bis 100 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation aufgetreten sind. d. Dieser Datenschnitt kann laut G-BA für die vorliegende Nutzenbewertung nach Fristablauf herangezogen werden.		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
R	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Ja
PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i> 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Mortalität

In der Studie CA209-274 zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um mehr als 37 % zugunsten von Nivolumab (HR [95 %-KI]: 0,626 [0,437; 0,896]; $p = 0,0099$). Bis zum Datenschnitt am 06.01.2025 waren deutlich weniger Patient:innen im Nivolumab-Arm (37,1 %) als Patient:innen im Placebo-Arm (50,7 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit war im Nivolumab-Arm noch nicht erreicht, wohingegen sie im Placebo-Arm 59,4 Monate betrug. Die klare Trennung der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt diesen positiven Behandlungseffekt, was sich auch in den Überlebensraten (64,3 % vs. 49,9 % zu Monat 60) widerspiegelt und auf einen langfristigen Effekt von Nivolumab hindeutet.

Fazit

In der Gesamtschau verlängert Nivolumab das Gesamtüberleben bedeutsam im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Zusammenfassend ergibt sich für die Nutzendimension **Mortalität** ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Morbidität*Rezidive*

In der Studie CA209-274 zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos, ein Rezidiv zu erleiden oder vorher zu versterben, von mehr als 42 % zugunsten von Nivolumab (HR [95 %-KI]: 0,574 [0,417; 0,790]; $p = 0,0006$). Bis zum Datenschnitt am 06.01.2025 waren bedeutend weniger Patient:innen im Nivolumab-Arm (48,6 %) als Patient:innen im Placebo-Arm (64,8 %) verstorben oder erlitten ein Rezidiv (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 0,75 [0,61; 0,92]; $p = 0,0068$). Hervorzuheben ist, dass auch der Anteil an Patient:innen mit Rezidiven außerhalb des Harntrakts (inkl. Fernmetastasen) bei der Behandlung mit Nivolumab deutlich reduziert war (37,9 % im Nivolumab-Arm vs. 52,8 % im Placebo-Arm). Rezidive außerhalb des Harntrakts sind in der Regel mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden.

Das mediane krankheitsfreie Überleben (DFS, *Disease-Free Survival*) war im Nivolumab-Arm fast 7-mal länger als im Placebo-Arm (55,49 vs. 8,41 Monate). Bemerkenswert ist außerdem, dass das krankheitsfreie Überleben ab Monat 24 ein Plateau erreichte, was das kurative Potenzial von Nivolumab bestätigt. Insbesondere bedeutet dies, dass etwa die Hälfte der Patient:innen im Nivolumab-Arm kein Rezidiv mehr erlitten hat und keine weitere Therapie benötigte (im Gegensatz zu < 35% im Placebo-Arm).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Kuration durch das Verhindern von Rezidiven ist das zentrale Therapieziel der adjuvanten Therapie. Das Auftreten eines Rezidivs ist für Patient:innen ein einschneidendes und patientenrelevantes Ereignis. Es markiert in der Regel das Scheitern des ursprünglichen Heilungsversuchs und damit den Übergang in die palliative Behandlungssituation. Der durch Nivolumab erreichte Vorteil im Hinblick auf den Endpunkt Rezidive entspricht in diesem Kontext einer bedeutsamen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt Symptomatik gemäß *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30) zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Studie CA209-274 für alle Skalen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Im Umkehrschluss deutet dies darauf hin, dass die Symptomatik im Nivolumab-Arm mindestens vergleichbar zum Placebo-Arm ist.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS

Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte betrug 25,13 Monate im Nivolumab-Arm und 9,43 Monate im Placebo-Arm. Somit verlängerte sich die Zeit ohne eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Nivolumab im Vergleich zu Placebo um mehr als 15 Monate. Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale* (EQ-5D-3L VAS) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab vor (HR [95 %-KI]: 0,625 [0,449; 0,869]; $p = 0,0245$). Mit Nivolumab wird das Risiko, eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erleiden, im Vergleich zum passiven Placebo-Arm statistisch signifikant um ca. 38 % reduziert. Dies entspricht einer klinisch relevanten Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patient:innen.

Fazit

In der Gesamtschau zeigt Nivolumab eine ausgeprägte Reduktion der Rezidivrate und eine relevante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ mit einer gleichbleibenden Symptomatik gemäß dem validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30. Zudem konnte der allgemeine Gesundheitszustand der Patient:innen gemäß EQ-5D-3L VAS klinisch relevant im Vergleich zur Placebo-Gabe verbessert werden.

Zusammenfassend ergibt sich für die Nutzendimension **Morbidität** ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Studie CA209-274 für alle Skalen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Im Umkehrschluss deutet dies darauf hin, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Nivolumab-Arm mindestens vergleichbar zum Placebo-Arm ist. Entsprechend bleibt die gesundheitsbezogene Lebensqualität der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patient:innen unter Behandlung mit der aktiven Immuntherapie Nivolumab gegenüber dem passiven Placebo-Arm über den gesamten Therapieverlauf erhalten. Dies ist aus klinischer Sicht besonders relevant, da es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um Patient:innen nach einer radikalen Zystektomie bzw. Ureterektomie mit Nephrektomie handelt. Nach kurativer Operation sind diese Patient:innen zwar noch immer als Hochrisiko-Patient:innen einzuschätzen, gelten aber als potenziell tumorfrei und geheilt, solange kein Rezidiv auftritt. Insofern ist es als Erfolg zu werten, wenn eine zusätzliche Therapie (hier: Nivolumab), welche die Prognose der Patient:innen hinsichtlich dem Gesamtüberleben und dem Risiko für Rezidive signifikant verbessert, nicht mit einer Verschlechterung der Symptomatik und Lebensqualität verbunden ist.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für Nivolumab für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität **nicht belegbar**.

Verträglichkeit

Für schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Grad ≥ 3) und schwerwiegende UE (SUE) zeigte sich in der Studie CA209-274 kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Nivolumab lag für zum Therapieabbruch führende UE vor (HR [95 %-KI]: 1,943 [1,045; 3,616]; $p = 0,0327$). Therapieabbrüche (CTCAE Grad ≥ 3) erfolgten im Nivolumab-Arm hauptsächlich aufgrund von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, während Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts den häufigsten Grund im Placebo-Arm darstellten. Dabei ist zu bedenken, dass der Vergleich von Nivolumab innerhalb der Studie entsprechend der zVT „Beobachtendes Abwarten“ gegenüber Placebo erfolgte. Unter Berücksichtigung des Vergleichs einer aktiv wirksamen Therapie gegenüber dem passiven Placebo-Arm stellt der beobachtete Nachteil von Nivolumab hinsichtlich der zum Therapieabbruch führenden UE die positiven Effekte von Nivolumab nicht infrage. Darüber hinaus fallen Patient:innen, die die Behandlung mit Nivolumab (ohne Rezidiv) abgebrochen haben, im Anschluss an die Behandlung per se auf beobachtendes Abwarten zurück. Bei der aktiven Therapie mit Nivolumab können die Patient:innen jedoch auch nach Abbruch weiterhin profitieren, da die therapeutischen Effekte über den Abbruch hinaus anhalten können. Zudem deutet die Evidenz darauf hin, dass die Patient:innen trotz häufigerer Therapieabbrüche aufgrund von UE keinen Nachteil in ihrer Lebensqualität aufwiesen.

Generell zeigte sich das bekannte und gut handhabbare Verträglichkeitsprofil von Nivolumab.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ für die Endpunktkategorie Verträglichkeit **nicht belegbar**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das MIUC stellt, insbesondere bei Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko, eine aggressive Tumorerkrankung mit schlechter Prognose dar. Das Ziel der radikalen Resektion bei Patient:innen mit MIUC ist die Erreichung eines kurativen Therapieergebnisses. Das Auftreten eines Rezidivs ist für Patient:innen ein einschneidendes und patientenrelevantes Ereignis und markiert in der Regel das Scheitern des kurativen Therapieansatzes und den Übergang in das palliative Therapiesetting, wodurch nachfolgend meist eine dauerhafte Therapie erforderlich und die Lebensqualität der Patient:innen beeinträchtigt wird. Im Umkehrschluss ist die adjuvante Behandlung somit die letzte Therapiemöglichkeit mit der zentralen Intention der Kuration. Nivolumab ist die erste systemische Immuntherapie, die in der adjuvanten Behandlung eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der Behandlungsergebnisse für Patient:innen mit MIUC zeigt.

Die im Dossier präsentierte Evidenz zeigt den therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“. Die zentralen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- **Gesamtüberleben:** Nivolumab führte zu einer bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Das Sterberisiko konnte signifikant und klinisch relevant um mehr als 37 % reduziert werden.
- **Rezidive:** Unter Nivolumab zeigte sich eine signifikante substanzielle Reduktion des Risikos, ein Rezidiv zu erleiden oder vorher zu versterben, von über 42 %. Das mediane krankheitsfreie Überleben verlängerte sich um nahezu vier Jahre auf 55,5 Monate. Besonders hervorzuheben ist das Plateau des krankheitsfreien Überlebens ab etwa Monat 24. Dies verdeutlicht das kurative Potenzial von Nivolumab in diesem Setting.
- **Lebensqualität:** Die Behandlung mit Nivolumab bewahrte gemäß EORTC QLQ-C30 die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß der EQ-5D-3L VAS. Die Reduktion der Rezidive und Verlängerung der Überlebenszeit erfolgten somit ohne relevante Einschränkung der Lebensqualität – ein entscheidender Aspekt bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens in der adjuvanten Therapiesituation.
- **Verträglichkeit:** Das Verträglichkeitsprofil entsprach den bekannten und erwarteten Charakteristika von Nivolumab.

Seit der Zulassung im Jahr 2022 hat sich Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet etabliert und wird heute in den relevanten Leitlinien als einzige adjuvante Therapieoption empfohlen. Durch Nivolumab konnte somit eine wichtige Versorgungslücke geschlossen und der Behandlungsalgorithmus grundlegend verändert werden – vom passiven beobachtenden Abwarten hin zu einer aktiven, evidenzbasierten adjuvanten Therapiestrategie, die die Prognose der Patient:innen nach der radikalen Resektion entscheidend verbessert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend bietet Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens, ausgedrückt durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens, eine Reduktion der Rezidivraten, den Erhalt der patientenberichteten Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Das Verträglichkeitsprofil ist bekannt und mit den etablierten Therapiealgorithmen gut handhabbar. Die Ergebnisse und die dazugehörigen Schlussfolgerungen zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie Verträglichkeit sind konsistent zu denen des Erstverfahrens aus dem Jahr 2022.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

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)

Nivolumab ist indiziert bei Erwachsenen mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach einer radikalen Resektion des MIUC (radikale Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie). Die Zielpopulation begrenzt sich im Rahmen der vorliegenden erneuten Nutzenbewertung auf das zugrundeliegende Teilanwendungsgebiet von Nivolumab (OPDIVO®) bei Patient:innen, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben.

Die Therapie des Urothelkarzinoms erfolgt in Abhängigkeit des histologischen Befunds sowie weiterer Faktoren. Bei einem MIUC wird i. d. R. eine vollständige Entfernung der Harnblase bzw. der Niere mitsamt Ureter vorgenommen. Die adjuvante systemische Therapie, d. h. die Therapie nach einem chirurgischen Eingriff, wird in der Regel vorgenommen, wenn der histopathologische Befund auf ein erhöhtes Rezidivrisiko hinweisen. Ein hohes Rezidivrisiko liegt bei Patient:innen mit UICC-Stadium $\geq$ III und bei Patient:innen, deren Tumor nach einer neoadjuvanten Therapie als $\geq$ ypT2 oder ypN+ klassifiziert wird, vor.

Für diese Patient:innen bestehen neben Nivolumab keine alternativen Therapieoptionen für die adjuvante Behandlung. Nivolumab stellt die einzig zugelassene Therapieoption dar. Daher sprechen die einschlägigen Leitlinien eine Empfehlung für die adjuvante Behandlung mit Nivolumab bei Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aus, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Therapie erhalten haben.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patient:innen mit MIUC haben aufgrund der besonderen Aggressivität der Tumore in der Regel eine schlechte Verlaufsprognose. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der betroffenen Patient:innen bei ca. 65 %. Für Patient:innen, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, gibt es neben Nivolumab keine weiteren medikamentösen Therapieoptionen. Vor der Zulassung von Nivolumab beschränkten sich die Leitlinienempfehlungen im Rahmen der Tumornachsorge auf beobachtendes Abwarten mit dem Ziel, auftretende Rezidive frühzeitig zu erkennen.

Die Standardtherapie für betroffene Patient:innen mit MIUC stellt ein chirurgischer Eingriff mit kurativer Absicht dar. In Abhängigkeit der Lokalisation des MIUC wird dabei entweder eine radikale Zystektomie oder eine radikale Nephrektomie mit Ureterektomie vorgenommen. Für betroffene Patient:innen geht die radikale Resektion mit einer enormen physischen und psychischen Belastung einher. In 30 – 50 % der Fälle tritt nach einer radikalen Zystektomie ein Rezidiv auf. Dieser Anteil kann verringert werden, wenn eine neoadjuvante oder adjuvante systemische Therapie durchgeführt wird. Im Hinblick auf die schlechte Prognose der Betroffenen war der therapeutische Bedarf an dieser Stelle vor Zulassung von Nivolumab entsprechend erheblich.

Neben Nivolumab wird in der adjuvanten Therapiesituation eine Cisplatin-haltige Chemotherapie empfohlen, vorausgesetzt, zuvor ist noch keine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt und der Allgemeinzustand der Patient:innen und die vorliegenden Komorbiditäten (z. B. eine eingeschränkte Nierenfunktion) erlauben es. Allein aufgrund einer Niereninsuffizienz können 30 – 50 % der betroffenen Patient:innen keine Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten. Dies trifft insbesondere auf ältere Patient:innen zu. Verschiedene Komorbiditäten sowie eine vorherige neoadjuvante Therapie führen zusätzlich dazu, dass viele der betroffenen Patient:innen die Voraussetzung für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht erfüllen. Neben den Kontraindikationen für Cisplatin sollte auch berücksichtigt werden, dass ein nicht zu vernachlässigender Teil der Patient:innen, auch wegen der nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungen der Chemotherapie, eine platinhaltige Chemotherapie von sich aus ablehnt. Insgesamt ist entsprechend davon auszugehen, dass der Anteil der Patient:innen, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, noch einmal höher als 30 – 50 % ist.

Für diese Patient:innen, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, bestand bis zur Zulassung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet im Jahr 2022 keine alternative Therapieoption für die adjuvante Therapie. Im Hinblick auf die schlechte Prognose der Betroffenen war der **therapeutische Bedarf** an dieser Stelle vor Zulassung von Nivolumab entsprechend **erheblich**.

Gemäß Zulassung ist Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion indiziert.

Nivolumab ist die erste systemische Immuntherapie, die in der adjuvanten Behandlung eine statistisch signifikante und klinische bedeutsame Verbesserung der Behandlungsergebnisse für Patient:innen mit MIUC zeigt. Seit der Zulassung im Jahr 2022 stellt Nivolumab für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patient:innen, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, die derzeit einzige wirksame und gut verträgliche Therapieoption für die adjuvante Therapie dar. Damit wird durch Nivolumab die zuvor bestehende Behandlungslücke in diesem Anwendungsgebiet geschlossen. Nivolumab hat sich seit Zulassung als Therapiestandard für diese Patientenpopulation etabliert und wird in den einschlägigen Leitlinien empfohlen.

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	
R	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	668 – 1.142
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>		
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. (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 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			
R	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion	Patient:innen, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Beträchtlicher Zusatznutzen	668 – 1.142
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>				
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	
R	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	74.117,94 € - 78.171,60 €
PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
R	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion	Beobachtendes Abwarten	Patient:innen, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

In den aktuellen Fachinformationen für OPDIVO® sind folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung soll, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

OPDIVO-Infusionslösung 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.

OPDIVO-Injektionslösung ist zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Es ist wichtig, das Etikett der Durchstechflasche zu prüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die richtige Formulierung (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung verabreicht werden.

OPDIVO-Injektionslösung ist nicht zur intravenösen Anwendung vorgesehen und darf nur als subkutane Injektion in den angegebenen Dosen verabreicht werden.

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

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, Patienten mit 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/die behandelnde Ärztin sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin sowie einen Hinweis für andere Ärzt:innen, dass der Patient/die Patientin mit Nivolumab behandelt wird.