

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nivolumab (OPDIVO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Modul 1 Y

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 19.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-901 .....	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation ( <i>Autologous Stem Cell Transplantation</i> )
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOR	bestes Ansprechen ( <i>Best Overall Response</i> )
BMS	Bristol Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom ( <i>Classical Hodgkin Lymphoma</i> )
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CR	vollständiges Ansprechen ( <i>Complete Response</i> )
DOCR	Dauer des vollständigen Ansprechens ( <i>Duration of Complete Response</i> )
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i>
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HR	Hazard Ratio
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
imNW	immunvermittelte Nebenwirkung
KI	Konfidenzintervall
MIUC	muskelinvasives Urothelkarzinom ( <i>Muscle-invasive Urothelial Cancer</i> )
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ( <i>Non-small Cell Lung Cancer</i> )

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ORR	objektive Ansprechrate ( <i>Objective Response Rate</i> )
OS	Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> )
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
PFS	progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-Free Survival</i> )
PR	partiell <span>es</span> Ansprechen ( <i>Partial Response</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
RR	relatives Risiko
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs ( <i>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SUE	schwerwiegendes UE
TTCR	Zeit bis zum vollständigen Ansprechen ( <i>Time to Complete Response</i> )
TTR	Zeit bis zum Ansprechen ( <i>Time To Response</i> )
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.

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Nivolumab
<b>Handelsname:</b>	OPDIVO®
<b>ATC-Code:</b>	L01FF01
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42048
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	11024601 (40 mg) 11024618 (100 mg) 17197047 (120 mg)
<b>ICD-10-GM-Code</b>	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
<b>Alpha-ID</b>	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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
OPDIVO ist in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.	23.05.2024	Y
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms	20. Juli 2015

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>(NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p> <p>Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission<sup>a</sup>:</p> <p>OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p>	28. Oktober 2015
<p>OPDIVO ist als Monotherapie<sup>b</sup> zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.<sup>c</sup></p>	4. April 2016
<p>OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.</p>	4. April 2016
<p>OPDIVO ist in Kombination<sup>d</sup> mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS)<sup>e</sup> gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).<sup>f</sup></p>	11. Mai 2016
<p>OPDIVO ist als Monotherapie<sup>b</sup> zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.</p>	21. November 2016
<p>OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1).<sup>f</sup></p>	28. April 2017
<p>OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.</p>	2. Juni 2017

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	30. Juli 2018
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	11. Januar 2019
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.	5. November 2020
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.	20. November 2020
OPDIVO ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	13. April 2021
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.	1. Juni 2021
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	24. Juni 2021
OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	28. Juli 2021
OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 ( <i>Combined Positive Score</i> [CPS] $\geq$ 5) exprimieren.	19. Oktober 2021

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	1. April 2022
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	1. April 2022
OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	1. April 2022
OPDIVO ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren <sup>g</sup> zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	31. Mai 2023
OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren <sup>g</sup> für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <sup>f</sup>	31. Mai 2023
OPDIVO ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1). <sup>h</sup>	26. Juni 2023
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC <sup>i</sup> oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	21. August 2023
ALK: <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i> ; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation ( <i>Autologous Stem Cell Transplantation</i> ); BMS: Bristol Myers Squibb; cHL: Klassisches Hodgkin-Lymphom ( <i>Classical Hodgkin Lymphoma</i> ); CPS: <i>Combined Positive Score</i> ; EGFR: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> ; HER2: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> ; IASLC: <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i> ; MIUC: Muskelinvasives Urothelkarzinom ( <i>Muscle-Invasive Urothelial Cancer</i> ); NSCLC: Nicht-kleinzelliges	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>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>); SCCHN: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (<i>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</i>)</p> <p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 1. Dezember 2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt.</p> <p>c: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-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. Oktober 2017 eingefügt.</p> <p>f: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO® zu entnehmen.</p> <p>g: Der Text „und Jugendlichen ab 12 Jahren“ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur adjuvanten Behandlung des Melanoms bzw. zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen eingefügt.</p> <p>h: Im Abschnitt 5.1 werden Patienten mit hohem Rezidivrisiko definiert als Patienten mit einer Erkrankung im Stadium II bis IIIA nach IASLC 7. Auflage.</p> <p>i: Der Text ‚im Stadium IIB oder IIC‘ wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung eingefügt.</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
Y	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Am 19.09.2022 hat ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit der Geschäftsstelle des G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2022-B-158). Im Rahmen des Beratungsgesprächs und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde Bristol Myers Squibb (BMS) die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Erstlinienhandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, mitgeteilt.

In einem Schreiben vom 29.03.2023 wurde BMS vom G-BA darüber informiert, dass die zVT auf Basis einer erneuten Bewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse neu bestimmt worden ist und damit von der im Beratungsgespräch vom G-BA mitgeteilten zVT abweicht. Entsprechend diesem Schreiben lautet die zVT wie folgt:

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*„Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind).“*

Das Schreiben des G-BA enthielt weiterhin den folgenden Hinweis zur zVT:

*„Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an eine Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.“*

Nivolumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zugelassen. Die Festlegung der zVT bleibt hiervon unberührt. BMS stimmt der Festlegung der zVT durch den G-BA zu.



## 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 Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (im Weiteren bezeichnet als Chemotherapie) werden anhand der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie CA209-901 dargestellt, in der Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie mit alleiniger Chemotherapie (Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin) verglichen wird.

Die vom G-BA festgelegte zVT umfasst eine Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Avelumab für Patient:innen, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind.

Laut Studienprotokoll war im Kontrollarm keine Erhaltungstherapie nach der Chemotherapie vorgesehen. Zu Studienbeginn im Januar 2018 war eine cisplatinbasierte Chemotherapie der Behandlungsstandard. Avelumab als Erhaltungstherapie wurde erst im Januar 2021 in der Europäischen Union zugelassen, nachdem die Studie CA209-901 bereits 3 Jahre lief. Der sich verändernde Therapiestandard wurde durch die Studienärzt:innen mit dem Ziel adaptiert, die Patient:innen im Studienverlauf entsprechend dem zum jeweiligen Zeitpunkt gültigen Therapiestandard zu behandeln. Für diejenigen Patient:innen in der Studie CA209-901, die während oder kurz nach der Chemotherapie einen Progress erlitten oder verstarben, wurde die zVT uneingeschränkt umgesetzt. Nach Abschluss der Chemotherapie-Phase wurde die zVT für die Patient:innen, die nach Ende der Chemotherapie progressionsfrei waren, bei einem Teil der Patient:innen umgesetzt.

Die Studie erfüllt somit in Anbetracht des Studienzeitraums bestmöglich die Anforderungen des G-BA im Hinblick auf die zVT; diese ist für einen relevanten Anteil der Patient:innen in der Studie CA209-901 umgesetzt, so dass die Studie die bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Im Folgenden werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zVT bewertet. Tabelle 1-7

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gibt einen Überblick über die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse der Studie CA209-901.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-901

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	HR: 0,778 [0,633; 0,957] p = 0,0171 medianes Gesamtüberleben (Monate): 21,72 vs. 18,86 12-Monats-Überlebensraten (%): 70,2 vs. 62,7 24-Monats-Überlebensraten (%): 46,9 vs. 40,7	<b>Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>ORR</b>		
ORR	RR: 1,34 [1,14; 1,57] p = 0,0003 ORR (%): 57,6 vs. 43,1	<b>Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
BOR – CR	RR: 1,83 [1,27; 2,66] p = 0,0010 Rate an CR (%): 21,7 vs. 11,8	
<i>Zusatzanalysen zur ORR</i>		
TTR	HR: 0,888 [0,705; 1,120] p = 0,3099 Mediane TTR (Monate): 2,10 vs. 2,10	
TTCR	HR: 1,063 [0,695; 1,628] p = 0,8090 Mediane TTCR (Monate): 2,09 vs. 2,05	
DOR	HR: 0,635 [0,469; 0,861] p = 0,0033 Mediane DOR (Monate): 9,53 vs. 7,26	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
DOCR	HR: 0,481 [0,262; 0,885] p = 0,0167 Mediane DOCR (Monate): 37,06 vs. 13,24	
<b>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>		
EQ-5D-VAS	HR: 1,077 [0,754; 1,538] p = 0,9349	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>		
Fatigue	HR: 1,137 [0,908; 1,423] p = 0,5942	<b>Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
Übelkeit und Erbrechen	HR: 1,073 [0,838; 1,374] p = 0,5440	
Schmerzen	HR: 1,053 [0,784; 1,413] p = 0,8082	
Dyspnoe	HR: 0,786 [0,587; 1,053] p = 0,1038	
Schlaflosigkeit	HR: 0,817 [0,599; 1,113] p = 0,1800	
Appetitminderung	HR: 1,122 [0,853; 1,475] p = 0,4332	
Obstipation	HR: 0,739 [0,550; 0,993] p = 0,0490	
Diarrhoe	HR: 0,468 [0,318; 0,691] p < 0,0001	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>		
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 0,972 [0,746; 1,266] p = 0,3411	<b>Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
Körperliche Funktion	HR: 0,753 [0,580; 0,978] p = 0,0187	
Rollenfunktion	HR: 0,705 [0,551; 0,902] p = 0,0038	
Emotionale Funktion	HR: 0,798 [0,555; 1,148] p = 0,2479	
Kognitive Funktion	HR: 0,863 [0,657; 1,133] p = 0,2655	
Soziale Funktion	HR: 0,959 [0,739; 1,244] p = 0,9923	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>Verträglichkeit</b>		
<i>UE</i>		
Jegliche UE	HR: 0,995 [0,845; 1,172] p = 0,8961	Höherer oder geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UE	HR: 1,178 [0,972; 1,428] p = 0,0975	
SUE	HR: 0,913 [0,706; 1,180] p = 0,4851	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR: 1,091 [0,788; 1,510] p = 0,5971	
BOR: bestes Ansprechen ( <i>Best Overall Response</i> ); CR: vollständiges Ansprechen ( <i>Complete Response</i> ); DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens ( <i>Duration of Complete Response</i> ); DOR: Dauer des Ansprechens ( <i>Duration of Response</i> ); EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i> ; EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ORR: objektive Ansprechrates ( <i>Objective Response Rate</i> ); RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; TTCR: Zeit bis zum vollständigen Ansprechen ( <i>Time to Complete Response</i> ); TTR: Zeit bis zum Ansprechen ( <i>Time To Response</i> ); UE: unerwünschtes Ereignis		

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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
Y	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	Ja
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*****Gesamtüberleben***

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Nivolumab mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,778 [0,633; 0,957];  $p = 0,0171$ ). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie um etwa 22 % gegenüber der alleinigen Chemotherapie. Das Gesamtüberleben wurde im Median um fast 3 Monate von 18,86 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 21,72 Monate im Nivolumab+Chemotherapie-Arm verlängert. Die Überlebensraten zu Monat 12 und 24 zeigen konsistent einen numerischen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT in Bezug auf das Gesamtüberleben lässt sich jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit quantifizieren, da die Aussagekraft der Studie CA209-901 bezüglich der Umsetzung der zVT im zweiten Teil der Studie Einschränkungen unterliegt. Dennoch zeigt Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie einen für die Patient:innen relevanten Vorteil hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der in diesem palliativen Setting von großer Bedeutung ist. Insgesamt ergibt sich bezüglich des Gesamtüberlebens ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.

**Morbidität*****Objektive Ansprechrate (ORR, Objective Response Rate)***

Das klinische Ansprechen wurde in der Studie CA209-901 unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie signifikant verbessert.

Die ORR, die kombinierte Rate aus vollständigem Ansprechen (CR, *Complete Response*) und partiellem Ansprechen (PR, *Partial Response*), war im Nivolumab+Chemotherapie-Arm höher als im Chemotherapie-Arm (57,6 % vs. 43,1 %; relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,34 [1,14; 1,57];  $p = 0,0003$ ). Ein CR als bestes Ansprechen (BOR, *Best Overall Response*) – und damit einen bildmorphologisch nicht mehr nachweisbaren Tumor – erreichten unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie 21,7 % der Patient:innen. Im Vergleich hierzu erreichten dies im Chemotherapie-Arm hingegen nur etwa halb so viele Patient:innen (11,8 %). Dies entspricht ebenfalls einem signifikanten Vorteil der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein (RR [95%-KI]: 1,83 [1,27; 2,66];  $p = 0,0010$ ).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Ansprechen (CR oder PR) trat hierbei in beiden Studienarmen im Median gleich schnell ein (Nivolumab+Chemotherapie-Arm: 2,10 Monate [95%-KI: 2,10; 2,14]; Chemotherapie-Arm: 2,10 Monate [95%-KI: 2,07; 2,14]). Die mediane Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (TTCR, *Time to Complete Response*) war in beiden Studienarmen ebenfalls nahezu identisch (2,09 Monate [95%-KI: 2,00; 2,10] vs. 2,05 Monate [95%-KI: 1,97; 2,14]).

Die Dauer des Ansprechens (DOR, *Duration of Response*; entspricht CR bzw. PR) war hingegen im Nivolumab+Chemotherapie-Arm signifikant länger als im Chemotherapie-Arm (9,53 Monate [95%-KI: 7,59; 15,08] vs. 7,26 Monate [95%-KI: 5,72; 8,90]; HR [95%-KI]: 0,635 [0,469; 0,861],  $p = 0,0033$ ).

Die Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR, *Duration of Complete Response*) und damit der Zeitraum der Tumorfreiheit konnte durch die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie besonders deutlich verlängert werden: Die mediane DOCR im Nivolumab+Chemotherapie-Arm war im Vergleich zum Chemotherapie-Arm um fast 24 Monate verlängert (37,06 Monate [95%-KI: 18,14; N.A.] vs. 13,24 Monate [95%-KI: 7,33; 18,40]). Das Risiko, nach einer CR einen Progress zu erleiden oder zu versterben, konnte hierbei um mehr als die Hälfte signifikant reduziert werden (HR [95%-KI]: 0,481 [0,262; 0,885];  $p = 0,0167$ ). Diese erhebliche Verlängerung der Tumorfreiheit in Form der DOCR ist insbesondere vor dem Hintergrund der 24-monatigen Behandlungszeit im Nivolumab+Chemotherapie-Arm bedeutsam: Das CR hielt bei diesen Patient:innen im Median mehr als ein Jahr nach Ende der Therapie immer noch an.

Ein klinisches Ansprechen (CR bzw. PR) trat in beiden Studienarmen überwiegend bereits im ersten Studienabschnitt auf. Im Nivolumab+Chemotherapie-Arm, in dem Nivolumab bereits von Beginn der Behandlung an zusätzlich zur Chemotherapie gegeben wurde, sprachen im Studienverlauf wie oben beschrieben signifikant mehr Patient:innen auf die Therapie an als im Chemotherapie-Arm; doppelt so viele Patient:innen erreichten eine CR und damit eine Tumorfreiheit. Diese Tumorfreiheit blieb im Nivolumab+Chemotherapie-Arm im zweiten Studienteil und über die Behandlungsphase hinaus signifikant länger erhalten als im Chemotherapie-Arm. Aus diesen deutlichen Vorteilen im klinischen Ansprechen ergibt sich ein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Analog zum Gesamtüberleben ergibt sich insgesamt für das Ansprechen ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.

#### **Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale)**

Bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß der EQ-5D-VAS traten in der Studie CA209-901 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Ein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zVT ist bezüglich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS folglich nicht belegt.

***Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module)***

Für die Endpunkte der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 zeigten sich in der Studie CA209-901 auf den Subskalen zu Obstipation und Diarrhoe für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile im Nivolumab+Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm: Das Risiko einer Verschlechterung der jeweiligen Symptomatik war unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie signifikant reduziert (Obstipation: HR [95%-KI]: 0,739 [0,550; 0,993], p-Wert: 0,0490; Diarrhoe: HR [95%-KI]: 0,468 [0,318; 0,691], p-Wert: <0,0001). Für die anderen Symptomskalen bzw. Einzelitems des EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Analog zum Gesamtüberleben und zum Ansprechen ergibt sich insgesamt für die Krankheitssymptomatik ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität*****Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30***

Für die Endpunkte der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus gemäß des EORTC QLQ-C30 zeigten sich in der Studie CA209-901 auf den Subskalen zur körperlichen Funktion und Rollenfunktion für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile im Nivolumab+Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm: Das Risiko einer Verschlechterung auf der jeweiligen Funktionsskala war unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie signifikant reduziert (körperliche Funktion: HR [95%-KI]: 0,753 [0,580; 0,978], p-Wert: 0,0187; Rollenfunktion: HR [95%-KI]: 0,705 [0,551; 0,902], p-Wert: 0,0038). Für die anderen Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Analog zum Gesamtüberleben, zum Ansprechen und zur Krankheitssymptomatik ergibt sich insgesamt in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT.

**Verträglichkeit**

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten des jeweiligen unerwünschten Ereignisses (UE) zeigte sich in der Studie CA209-901 für die vier Hauptkategorien jegliche UE, schwere UE, schwerwiegende UE (SUE) und zum Therapieabbruch führende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsrmen. Die Verträglichkeit der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie ist somit vergleichbar mit der alleinigen Chemotherapie.

Ein **höherer oder geringerer Schaden** durch die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT ist somit **nicht belegt**.

**Fazit zum Zusatznutzen**

Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom haben aufgrund der besonderen Aggressivität der Tumore eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 15 % und damit eine äußerst ungünstige Verlaufsprognose, die nicht zuletzt auf die limitierten Therapieoptionen in dieser bereits weit fortgeschrittenen Erkrankungssituation zurückzuführen ist. Aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors oder dessen Metastasierung ist für betroffene Patient:innen keine kurative Therapie mehr vorgesehen. Zur palliativen Behandlung ist eine systemische Therapie indiziert. Die Therapieziele in diesem Krankheitsstadium sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bzw. die Verzögerung eines Progresses sowie das Erreichen einer langanhaltenden Remission.

Als erstes Immunonkologikum konnte Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin eine Zulassung in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei für Cisplatin geeigneten Patient:innen erlangen. Somit stellt Nivolumab seit über 20 Jahren die erste Weiterentwicklung der Erstlinientherapie in Kombination mit der bisherigen Standard-Chemotherapie dar, bei der Patient:innen bereits ab Therapiebeginn von dem immunonkologischen Therapieansatz profitieren können.

Erstmals konnte hierbei durch die Hinzunahme eines Checkpoint-Inhibitors zur Chemotherapie das Gesamtüberleben gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant verlängert werden. Dabei war in der Studie CA209-901 das Risiko zu versterben unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein statistisch signifikant um 22 % verringert. Auch für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein.

Der Vorteil im Gesamtüberleben der Patient:innen steht im Einklang mit der signifikanten Verbesserung im klinischen Ansprechen: Der Anteil an Patient:innen mit einem vollständigen Ansprechen war unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie mit 21,7 % nahezu doppelt so hoch wie im Chemotherapie-Arm (11,8 %). Trotz einer auf maximal 24 Monate begrenzten Behandlungsdauer mit Nivolumab war die mediane Dauer des vollständigen Ansprechens im Nivolumab+Chemotherapie-Arm mit 37,06 Monaten außerordentlich lang; sie wurde gegenüber dem Chemotherapie-Arm mit 13,24 Monaten nahezu verdreifacht. Diese Patient:innen mit einem vollständigen Ansprechen konnten somit durch die Therapie mit Nivolumab weit über den Behandlungszeitraum hinaus von einer längerfristigen Tumorfreiheit profitieren. Der Zeitpunkt, die Dauer und die Rate an vollständigem Ansprechen untermauern die Effektivität der gleichzeitigen Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor und der Standard-Chemotherapie. Durch die nachfolgende Monotherapie mit Nivolumab wird dieser Effekt erhalten.

Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab und der Chemotherapie bestehend aus Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin entsprach dem, welches aus vorangegangenen Studien mit Nivolumab oder den Chemotherapeutika bei Patient:innen mit Urothelkarzinom bereits bekannt war. Trotz der zusätzlichen Gabe von Nivolumab in der Kombination mit Chemotherapie waren



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Dies spiegelt sich ebenfalls in der Entwicklung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider: Für die Kombination aus Nivolumab mit Chemotherapie ergaben sich vereinzelt signifikante Vorteile im Vergleich zur zVT. Für alle anderen Aspekte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren die Ergebnisse in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Zusammenfassend steht Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom mit Nivolumab nun ein wirksamer Checkpoint-Inhibitor in Kombination mit der Standard-Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin zur Verfügung, von dem die Patient:innen direkt von Beginn der Erstlinientherapie an profitieren können. Durch die Kombinationstherapie mit Nivolumab erreichen deutlich mehr Patient:innen eine vollständige und langanhaltende Remission, als mit der alleinigen Chemotherapie aus Cisplatin und Gemcitabin, was schließlich zu einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben führt.

Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin stellt somit eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV dar. Da die Umsetzung der zVT im Vergleichsarm im zweiten Teil der Studie CA209-901 Einschränkungen unterliegt, ist das Ausmaß der Effekte mit Unsicherheit behaftet und lässt sich nicht quantifizieren. **Folglich ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist.**

## 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 wird laut Zulassung zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin eingesetzt.

Etwa 90 % der Urothelkarzinome sind in der Harnblase lokalisiert. Urothelkarzinome treten weiterhin im Nierenbecken, im Ureter und in der Urethra auf. Urothelkarzinome sind durch eine besondere Aggressivität bzgl. der Rezidiv- und Progressionshäufigkeit charakterisiert. Beim unbehandelten metastasierten Urothelkarzinom beträgt die mediane Gesamtüberlebenszeit weniger als 6 Monate. Durch eine cisplatinbasierte Chemotherapie kann die mediane Gesamtüberlebenszeit zwar auf 12 – 16 Monate verlängert werden, dennoch handelt es sich um eine palliative Therapie.

Bei der Zielpopulation von Nivolumab handelt es sich um erwachsene Patient:innen mit einem Urothelkarzinom, welches nicht resezierbar ist oder Metastasen gebildet hat. Urothelkarzinome, insbesondere Blasenkarzinome, werden als nicht resezierbar oder auch nicht operabel bezeichnet, wenn sich der Tumor außerhalb der Blasenwand in das umliegende Gewebe der Becken- bzw. der Abdominalwand ausgebreitet hat. Ein solcher Befund entspricht der Kategorie T4b der TNM-Klassifikation. Weiterhin gelten Urothelkarzinome als nicht resezierbar, wenn die Erkrankung nach einer radikalen Zystektomie wieder auftritt, der Tumor in diesem Stadium Metastasen gebildet hat oder der Tumor bei initialer Diagnosestellung bereits metastasiert ist (M1a oder M1b). Zusammengefasst handelt es sich somit bei Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom überwiegend um Patient:innen im Tumorstadium IV.

Nivolumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als Erstlinientherapie in Kombination mit der bisherigen Standard-Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin gegeben. Die Zielpopulation von Nivolumab umfasst somit ausschließlich Patient:innen, deren Allgemeinzustand und Komorbiditäten eine cisplatinbasierte Chemotherapie zulassen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom haben aufgrund der besonderen Aggressivität der Tumore eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 15 % und damit eine äußerst ungünstige Verlaufsprognose, die nicht zuletzt auf die limitierten Therapieoptionen in dieser bereits weit fortgeschrittenen Erkrankungssituation zurückzuführen ist. Aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors oder dessen Metastasierung ist für betroffene Patient:innen keine kurative Therapie mehr vorgesehen. Zur palliativen Behandlung ist eine systemische Therapie indiziert. Die Therapieziele in diesem Krankheitsstadium sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bzw. die Verzögerung eines Progresses sowie das Erreichen einer langanhaltenden Remission.

Die Einführung cisplatinbasierter Chemotherapieregime hat zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von etwa 6 Monaten (unbehandelt) auf 12 – 16 Monate bei Patient:innen mit metastasiertem Urothelkarzinom geführt. Darüber hinaus erreichen etwa 12 % der Patient:innen mit einer cisplatinbasierten Erstlinientherapie zeitweilig eine vollständige Remission. Für Patient:innen, die nach einer cisplatinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, kann sich an die Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Avelumab anschließen. Dies stellt allerdings keine Behandlungsoption für Patient:innen mit schnell voranschreitender Erkrankung, die bereits während beziehungsweise kurz nach der Chemotherapie einen Progress erleiden, dar. Diesen Patient:innen stehen als Zweitlinientherapien nur wenige, begrenzt effektive Therapieoptionen zur Verfügung.

Somit besteht ein beträchtlicher therapeutischer Bedarf an wirksameren Erstlinientherapien, die das Fortschreiten der Erkrankung und damit die Notwendigkeit einer Folgetherapie möglichst weit hinauszögern.

Als erstes Immunonkologikum konnte Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin bei für Cisplatin geeigneten Patient:innen eine Zulassung in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms erlangen. Somit stellt Nivolumab seit über 20 Jahren die erste Weiterentwicklung in Kombination mit der bisherigen Standard-Chemotherapie für bisher unbehandelte Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom dar, bei der Patient:innen bereits ab Therapiebeginn von dem immunonkologischen Therapieansatz profitieren können.

In der Phase-III-Studie CA209-901 wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin, gefolgt von einer Nivolumab-Monotherapie, mit einer alleinigen Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin verglichen. Erstmals konnte hierbei durch die Hinzunahme eines Checkpoint-Inhibitors zur Chemotherapie das Gesamtüberleben gegenüber einer alleinigen Chemotherapie signifikant verlängert werden. Der

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorteil im Überleben der Patient:innen steht im Einklang mit einer deutlichen Verbesserung im klinischen Ansprechen. Der Zeitpunkt, die Dauer und die Rate an vollständigem Ansprechen untermauern die Effektivität der gleichzeitigen Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor und einer Standard-Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin. Durch die nachfolgende Monotherapie mit Nivolumab wird dieser Effekt erhalten; die Tumorfreiheit in Form eines CR hielt im Median mehr als 37 Monate an, was insbesondere vor dem Hintergrund der 24-monatigen Behandlungszeit bedeutsam ist: Eine CR hielt bei den Patient:innen im Median mehr als ein Jahr über das Therapieende hinaus immer noch an. Patient:innen, die sowohl für eine cisplatinbasierte Chemotherapie als auch einen Checkpoint-Inhibitor geeignet sind, können somit von dem nicht-sequenziellen Therapieschema von Nivolumab in Kombination mit der Chemotherapie von Beginn der Erstlinientherapie an profitieren.

*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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
Y	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	435 – 617
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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Y	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	Nicht quantifizierbar	435 – 617
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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
Y	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<u>1. Therapiejahr:</u> <sup>1</sup> 80.412,88 € – 83.163,64 € <u>2. Therapiejahr:</u> <sup>2</sup> 74.245,50 € – 78.213,34 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. (1) Entstehende Kosten im ersten Therapiejahr für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von Nivolumab als Monotherapie. Die Kostenspanne ergibt sich in Abhängigkeit von der Anzahl durchgeführter Zyklen von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin sowie dem gewählten Behandlungsmodus der Nivolumab-Monotherapie. (2) Entstehende Kosten im zweiten Therapiejahr für Nivolumab als Monotherapie. Die Kostenspanne ergibt sich in Abhängigkeit von der Anzahl vorangegangener Zyklen von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin im ersten Therapiejahr sowie dem gewählten Behandlungsmodus der Nivolumab-Monotherapie.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Y	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab (BAVENCIO®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<u>1. Therapiejahr:</u> <sup>1</sup> 47.207,19 € – 65.151,93 € <u>2. Therapiejahr:</u> <sup>2</sup> 84.471,92 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. (1) Entstehende Kosten im ersten Therapiejahr für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Monotherapie. Die Kostenspanne ergibt sich in Abhängigkeit von der Anzahl durchgeführter Zyklen von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin sowie der Dauer des behandlungsfreien Intervalls bis zum Beginn der Therapie mit Avelumab. (2) Entstehende Kosten im zweiten Therapiejahr für Avelumab als Monotherapie.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit einem anfänglichen *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-)Performance-Status  $\geq 2$ , Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

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*



---

*Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*

(SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.