



# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Nivolumab**

Vom 7. Januar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2015 (BAnz 20.01.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nivolumab wie folgt ergänzt:**

*Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII beachten.*

## Nivolumab

Beschluss vom: 7. Januar 2016  
In Kraft getreten am: 7. Januar 2016  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:<sup>1</sup>

OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

- 1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Vemurafenib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Dacarbazin oder Ipilimumab

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- 3) Vorbehandelte Patienten:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

<sup>1</sup> Gemäß Zulassung vom 19.06.2015

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

- 1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:  
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
  
- 2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Studie CA209-066: Nivolumab vs. Dacarbazin<sup>2</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben <i>Datenschnitt: 24.06.2014</i>	210	N. A. [N. A.; N. A.]  50 (23,8)	208	10,84 [9,33; 12,09]  96 (46,2)	HR: 0,42 [0,30; 0,60] p < 0,001 AD: N.A.
Gesamtüberleben <i>Datenschnitt:<sup>b</sup> 15.07.2015</i>	210	N. A. [23,13; N. A.]  80 (38,1)	208	11,17 [9,56; 12,98]  139 (66,8)	HR: 0,43 [0,33; 0,57] p < 0,001 AD: N.A.
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>c</sup>	210	5,06 [3,48; 10,81]	208	2,17 [2,10; 2,40]	HR: 0,43 [0,34; 0,56] p < 0,001 AD: +2,89 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>d</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 <sup>f</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>				

(Fortsetzung)

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-27)

Endpunkt Analyse	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
Nachbeobachtung 30 Tage <sup>g,h</sup>	206	0,43 [0,30; 0,49]  191 (92,7)	205	0,10 [0,07; 0,20]  191 (93,2)	
Nachbeobachtung 100 Tage <sup>i,j</sup>	206	0,43 [0,30; 0,49]  193 (93,7)	205	0,10 [0,07; 0,20]  191 (93,2)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Nachbeobachtung 30 Tage <sup>g,h</sup>	206	N.A. [N.A.; N.A.]  57 (27,7)	205	11,96 [8,28; N.A.]  66 (32,2)	HR: 0,64 [0,44; 0,92] p = 0,015 AD: N.A.
Nachbeobachtung 100 Tage <sup>i,j</sup>	206	N.A. [11,27; N.A.]  73 (35,4)	205	11,96 [7,33; N.A.]  80 (39,0)	HR: 0,72 [0,52; 0,99] p = 0,042 AD: N.A.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)					
Nachbeobachtung 30 Tage <sup>g,h</sup>	206	N.A. [11,27; N.A.]  73 (35,4)	205	7,16 [5,55; N.A.]  82 (40,0)	HR: 0,63 [0,45; 0,87] p = 0,005 AD: N.A.
Nachbeobachtung 100 Tage <sup>i,j</sup>	206	13,57 [8,34; N.A.]  84 (40,8)	205	7,33 [5,45; N.A.]  93 (45,4)	HR: 0,70 [0,52; 0,94] p = 0,018 AD: +6,24 Monate
Therapieabbruch wegen unerwünschte Ereignisse					
Nachbeobachtung 30 Tage <sup>g,i</sup>	206	N.A. [N.A.; N.A.]  11 (5,3)	205	N.A. [N.A.; N.A.]  20 (9,8)	HR: 0,43 [0,20; 0,91] p = 0,023 AD: N.A.
<p>a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>b: Daten aus dem Addendum des IQWiG (A15-50) zur Dossierbewertung (A15-27)</p> <p>c: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>d: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>e: zu wenige Probanden sind in die Analyse eingegangen</p> <p>f: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>g: Auswertung ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; UE bis 30 Tage nach Behandlungsende</p> <p>h: Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers</p>					

i: Auswertung ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

j: Daten aus dem Addendum des IQWiG (A15-50) zur Dossierbewertung (A15-27)

Verwendete Abkürzungen:

AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; N.A.: nicht erreicht oder nicht berechenbar; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

3) Vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

ca. 230 – 690

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

ca. 270 – 810

3) Vorbehandelte Patienten:

ca. 2 000 – 3 000

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. November 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Patienten, die mit OPDIVO® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO® informiert werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vemurafenib	93 108,37 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
entfällt					

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dacarbazin	3 940,07 bis 6 186,30 €
Ipilimumab	73 997,52 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Behandlungsmodus: 5 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	85	6 885 €
		Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	17	1 377 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €

3) Vorbehandelte Patienten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib	180 952,49 €
Dabrafenib	91 067,99 €
Dacarbazin	3 940,07 bis 6 186,30 €
Lomustin <sup>3</sup>	926,42 bis 1 158,02 €
Ipilimumab	73 997,52 €
Pembrolizumab	144 056,64 €
Trametinib	105 061,60 €
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib	196 129,59 €
Vemurafenib	93 108,37 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Behandlungsmodus: 5 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	85	6 885 €
		Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	17	1 377 €

(Fortsetzung)

<sup>3</sup> Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich jedoch nicht benennen.



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

## II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Januar 2016 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juli 2017 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken