

# 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 (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 4. Februar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Februar 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 AT 15.03.2016 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in dem Anwendungsgebiet „Als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms.“ gemäß dem Beschluss vom 07. Januar 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Nivolumab**

Beschluss vom: 4. Februar 2016

In Kraft getreten am: 4. Februar 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20.07.2015):**

OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

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

1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Docetaxel

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:Studie CA209-017: Nivolumab vs. Docetaxel<sup>1</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Docetaxel		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: 15.12.2014</i>	135	9,23 [7,33; 13,27]  86 (63,7)	137	6,01 [5,13; 7,33]  113 (82,5)	HR: 0,59 [0,44; 0,79] p < 0,001 AD: +3,22 Monate
Gesamtüberleben <i>Datenschnitt: 30.07.2015<sup>b,c</sup></i>	135	9,23 [7,33; 12,62]  103 (76,3)	137	6,01 [5,29; 7,39]  123 (89,8)	HR: 0,62 [0,47; 0,81] p < 0,001 AD: +3,22 Monate
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>d</sup>	135	3,48 [2,14; 4,86]  105 (77,8) <sup>e</sup>	137	2,83 [2,10; 3,52]  122 (89,1) <sup>e</sup>	HR: 0,62 [0,47; 0,81] p < 0,001 AD: +0,65 Monate
Symptomatik (LCSS)	keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
LCSS	keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>				

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-32)

Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Docetaxel		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) <sup>g,h</sup>					
	131	0,30 [0,26; 0,49]  127 (96,9)	129	0,16 [0,13; 0,23]  125 (96,9)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) <sup>c,g,i</sup>					
	131	n. b. [7,26; n. b.]  45 (34,4)	129	2,60 [1,58; n. b.]  66 (51,2)	HR: 0,38 [0,25; 0,58] p < 0,001 AD: n.b.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4) <sup>g,h</sup>					
	131	9,56 [4,70; n. b.]  57 (43,5)	129	0,33 [0,26; 0,92]  93 (72,1)	HR: 0,25 [0,17; 0,36] p < 0,001 AD: +9,23 Monate
Therapieabbruch wegen unerwünschte Ereignisse <sup>g,h</sup>					
	131	n. b. [n. b.; n. b.]  14 (10,7)	129	n. b. [6,83; n. b.]  26 (20,2)	HR: 0,31 [0,16; 0,62] p < 0,001
Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Docetaxel		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Spezifische unerwünschte Ereignisse <sup>g</sup>					
Myalgie	131	3 (2,3)	129	15 (11,6)	
Periphere Neuropathie	131	4 (3,1)	129	15 (11,6)	
Alopezie	131	1 (0,8)	129	29 (22,5)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE mit CTCAE Grad 3-4)	131	5 (3,8)	129	50 (38,8)	
<p>a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b: ohne Zensurierung der Patienten mit Behandlungswechsel (insg.6 Patienten im Docetaxel-Arm)</p> <p>c: Daten aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung A15-32</p> <p>d: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>e: Eigene Berechnung.</p> <p>f: Anteil der in die Auswertung eingegangenen Patienten zu gering</p> <p>g: Ereignisse, die zwischen erster Dosis und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p>					

berichtet wurden

h: beinhalten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückgehen

i: ohne Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind

Verwendete Abkürzungen:

AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar beziehungsweise nicht erreicht; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

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) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

ca. 3 700 – 5 200

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

ca. 500 – 800

## **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: 12.01.2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003840/WC500190651.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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.

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (vorliegend: ECOG Performance-Status 2 und höher) liegen keine Studiendaten zur Beurteilung des Zusatznutzens vor.

**4. Therapiekosten**

**Jahrestherapiekosten:**

1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel	22 596,40 €

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:					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

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					

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Februar 2016 in Kraft.**

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 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken