

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 20. Oktober 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 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 8. November 2016 (BAnz AT 30.11.2016 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Oktober 2016 zu dem Anwendungsgebiet „Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen.“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 20. Oktober 2016
In Kraft getreten am: 20. Oktober 2016
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 04. April 2016):

Nierenzellkarzinom (RCC)

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Everolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sunitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sunitinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Studie CA209-025: Nivolumab vs. Everolimus

Endpunkt	Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs. Everolimus
	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) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	410	25,00 [21,75; n. e.] 183 (44,6)	411	19,55 [17,64; 23,06] 215 (52,3)	HR: 0,73 [0,60; 0,89] p = 0,002 + 5,45 Monate
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b					
	410	4,60 [3,71; 5,39] 318 (77,6)	411	4,44 [3,71; 5,52] 322 (78,3)	HR: 0,88 [0,75; 1,03] p = 0,114
Symptomatik (FKSI-DRS) – Zeit bis zur Verschlechterung					
	406 ^c	4,4 [3,2; 5,3] 254 (62,6)	397 ^c	1,9 [1,9; 2,5] 271 (68,3)	HR: 0,64 [0,54; 0,76] p < 0,001 + 2,5 Monate
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung ^d					
MID 7 mm	406 ^e	6,8 [4,9; 11,3] 226 (55,7)	397 ^e	3,8 [2,8; 4,7] 237 (59,7)	HR: 0,68 [0,57; 0,82] p < 0,001 + 3,0 Monate
MID 10 mm	406 ^e	12,4 [7,0; 16,8] 205 (50,5)	397 ^e	4,6 [3,7; 6,3] 222 (55,9)	HR: 0,65 [0,54; 0,79] p < 0,001 + 7,8 Monate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten					

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A16-24), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs. Everolimus
	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) ^a
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse gesamt ^{f,g}					
	406	0,39 [0,26; 0,49] 398 (98,0)	397	0,26 [0,23; 0,33] 385 (97,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ^g					
	406	13,44 [10,09; 17,25] 197 (48,5)	397	12,98 [10,28; 14,82] 188 (47,4)	HR: 0,91 [0,74; 1,12]; p = 0,383
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) ^{g,h}					
	406	6,93 [6,14; 8,97] 246 (60,6)	397	3,68 [2,79; 4,57] 266 (67,0)	HR: 0,64 [0,53; 0,76]; p < 0,001 + 3,25 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ⁱ					
	406	n. e. [26,74; n. e.] 55 (13,5)	397	n. e. [24,61; n. e.] 76 (19,1)	HR: 0,51 [0,36; 0,74]; p < 0,001 n.b.
Endpunkt	Nivolumab		Everolimus		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Spezifische unerwünschte Ereignisse ^l					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	406	183 (45,1)	397	198 (49,9)	
Pneumonitis	406	24 (5,9)	397	61 (15,4)	
Häufige UE mit potenziell bedeutsamem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ⁱ					
Schleimhautentzündungen	406	19 (4,7)	397	87 (21,9)	
Stomatitis	406	25 (6,2)	397	126 (31,7)	
Arthralgie	406	85 (20,9)	397	59 (14,9)	
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	406	42 (10,3)	397	23 (5,8)	
Myalgie	406	39 (9,6)	397	16 (4,0)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE CTCAE Grad 3–4)	406	26 (6,4)	397	61 (15,4)	

- ^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- ^b Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Prüfarzt-bestätigtes progressions-freies Überleben (PFS))
- ^c Zu Studienbeginn waren 361 (88,0 %) bzw. 343 (83,5 %) Patienten aus dem Nivolumab- bzw. Everolimus-Arm auswertbar; Patienten mit fehlenden Daten zu Studienbeginn wurden als „zensiert“ eingeschlossen.
- ^d Daten aus dem Addendum des IQWiG (A16-56) zur Nutzenbewertung.
- ^e Zu Studienbeginn waren 361 (88,0 %) bzw. 344 (83,7 %) Patienten aus dem Nivolumab- bzw. Everolimus-Arm auswertbar; Patienten mit fehlenden Daten wurden als „zensiert“ eingeschlossen.
- ^f nur ergänzende Darstellung, da auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.
- ^g 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
- ^h Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten, wurden in dieser Analyse berücksichtigt, wenn zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vorlag.
- ⁱ 30 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
- ^j 100 Tage Nachbeobachtung

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKS-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LS-MD = Least Square-Mittelwertdifferenz; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MID = Minimal important Difference; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

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 nach antiangiogenetischer Vortherapie

ca. 1 200 bis 3 300 Patienten

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

maximal 8 % der Gesamtpopulation

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: 1. September 2016):

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 darf nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	98 823,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Everolimus	53 738,75 €

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	98 823,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sunitinib	49 618,69 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2016)

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 am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken