

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 20. Oktober 2016 (BAnz AT 10.11.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in den Anwendungsgebieten „als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms“ gemäß dem Beschluss vom 7. Januar 2016 sowie „zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ gemäß dem Beschluss vom 4. Februar 2016 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 04.04.2016):

„OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.“

[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Behandlung von Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Über den Zusatznutzen von Nivolumab bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie informiert der Beschluss zu Nivolumab vom 4. Februar 2016.]

| |
|--|
| 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|--|

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Docetaxel oder Pemetrexed

oder

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib 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 Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist:

Studie CA290-057: Nivolumab vs. Docetaxel¹

| Endpunkt | Interventionsgruppe Nivolumab | | Kontrollgruppe Docetaxel | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|----------------------------------|---|-----------------------------|---|---|
| | N | Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben (OS) | | | | | |
| Datenschnitt 18.03.2015 | 292 | 12,19 [9,66; 14,98] 190 (65,1) | 290 | 9,36 [8,05; 10,68] 223 (76,9) | 0,73 [0,60; 0,89] 0,002 + 2,83 Monate |
| Datenschnitt 01.07.2015 | 292 | 12,21 [9,66; 15,08] 206 (70,5) | 290 | 9,36 [8,05; 10,68] 236 (81,4) | 0,72 [0,60; 0,88] 0,001 + 2,85 Monate |
| Datenschnitt ² 18.02.2016 | 292 | 12,21 [9,66; 15,08] 228 (78,1) | 290 | 9,49 [8,11; 10,74] 247 (85,2) | 0,75 [0,63; 0,91] 0,003 + 2,72 Monate |
| Morbidität (Datenschnitt 18.03.2015) | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben ³ | | | | | |
| | 292 | 2,33 [2,17; 3,32] 234 (80,1) | 290 | 4,21 [3,45; 4,86] 245 (84,5) | k. A. ⁴ |

(Fortsetzung)

¹ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A16-25)

² Daten aus: Addendum (A16-57) des IQWiG zur Dossierbewertung (A16-25)

³ Daten aus: Dossier Nivolumab (NSCLC) Modul 4C

⁴ Daten zum progressionsfreien Überleben aufgrund kreuzender Kaplan-Meier-Kurven nicht valide interpretierbar

| Endpunkt | Interventionsgruppe Nivolumab | | Kontrollgruppe Docetaxel | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|----------------------------------|---|-----------------------------|---|---|
| | N | Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz |
| Morbidität (Datenschnitt 18.03.2015) | | | | | |
| Symptomatik (LCSS, ASBI - Zeit bis zur Verschlechterung) ² | | | | | |
| MID 15 mm | 292 | n.e. [12,5; n. e.] 77 (26,4) | 290 | 9,7 [5,8; n. e.] 83 (28,6) | 0,71 [0,52; 0,98] 0,034 |
| Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D - Zeit bis zur Verschlechterung) ² | | | | | |
| MID 7 mm | 292 | 4,0 [2,7; 8,7] 121 (41,4) | 290 | 3,6 [2,4; 5,0] 127 (43,8) | 0,76 [0,59; 0,98] 0,032 + 0,4 Monate |
| MID 10 mm | 292 | 5,1 [3,1; 11,2] 114 (39,0) | 290 | 4,3 [2,9; 5,9] 119 (41,0) | 0,75 [0,58; 0,97] 0,030 + 0,8 Monate |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| <i>Keine verwertbaren Daten</i> | | | | | |
| Nebenwirkungen (Datenschnitt 18.03.2015) | | | | | |
| Unerwünschtes Ereignis (UE) - Zeit bis zum Auftreten | | | | | |
| UE | 287 | 0,26 [0,20; 0,26] 280 (97,6) | 268 | 0,10 [0,10; 0,13] 265 (98,9) | - |
| SUE | 287 | 11,96 [8,02; 19,02] 132 (46,0) | 268 | 6,05 [4,99; 8,80] 136 (50,7) | 0,78 [0,61; 1,00] 0,049 + 5,91 Monate |
| Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) | 287 | 6,21 [3,88; 12,29] 156 (54,4) | 268 | 0,66 [0,39; 1,25] 202 (75,4) | 0,43 [0,35; 0,53] < 0,001 + 5,55 Monate |
| Therapieabbruch wegen UE | 287 | n. e. [n. e.; n. e.] 36 (12,5) | 268 | 15,70 [8,97; n. e.] 55 (20,5) | 0,47 [0,31; 0,73] < 0,001 |

(Fortsetzung)

| Endpunkt | Interventionsgruppe Nivolumab | | Kontrollgruppe Docetaxel | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert |
| Nebenwirkungen (Datenschnitt 18.03.2015) | | | | | |
| Spezifische UE | | | | | |
| Alopezie | 287 | 11 (3,8) | 268 | 70 (26,1) | 0,15 [0,08; 0,27] < 0,001 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3-4) | 287 | 12 (4,2) | 268 | 114 (42,5) | 0,10 [0,06; 0,17] < 0,001 |

| Endpunkt | Interventionsgruppe Nivolumab | | Kontrollgruppe Docetaxel | |
|--|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) |
| Nebenwirkungen (Datenschnitt 18.03.2015) | | | | |
| Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) die bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten ^a | | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z. B. Ermüdung, Asthenie, Schmerz) | 287 | 36 (12,5) | 268 | 52 (19,4) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (z. B. Dyspnoe, Lungenembolie, respiratorische Insuffizienz) | 287 | 45 (15,7) | 268 | 35 (13,1) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Übelkeit) | 287 | 21 (7,3) | 268 | 22 (8,2) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (z. B. Rückenschmerzen) | 287 | 22 (7,7) | 268 | 18 (6,7) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (z. B. Hyperkaliämie, Hyperglykämie, Dehydratation) | 287 | 25 (8,7) | 268 | 25 (9,3) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (z. B. Pneumonie) | 287 | 32 (11,1) | 268 | 35 (13,1) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 287 | 10 (3,5) | 268 | 13 (4,9) |
| Untersuchungen (z. B. Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt) | 287 | 18 (6,3) | 268 | 29 (10,8) |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | 287 | 25 (8,7) | 268 | 15 (5,6) |

| Endpunkt | Interventionsgruppe Nivolumab | | Kontrollgruppe Docetaxel | |
|--|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 287 | 8 (2,8) | 268 | 5 (1,9) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z.B. Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Leukopenie) | 287 | 12 (4,2) | 268 | 114 (42,5) |
| Gefäßkrankungen | 287 | 7 (2,4) | 268 | 8 (3,0) |
| Herzerkrankungen | 287 | 11 (3,8) | 268 | 6 (2,2) |

a: Inklusive solcher Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können

Verwendete Abkürzungen:

ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib 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 Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist:

ca. 3700 – 9700

- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

ca. 8130 – 12130

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: 29. 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 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 liegen keine Studiendaten zur Beurteilung des Zusatznutzens vor.

Innerhalb der ersten 3 Monate wurde bei den mit Nivolumab behandelten Patienten eine höhere Sterblichkeit beobachtet. Ärzte sollten den Einsatz von Nivolumab bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf in Kombination mit niedriger oder fehlender Tumor-PD-L1-Expression sorgfältig abwägen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--|------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Nivolumab | 98 823,92 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Docetaxel | 22 596,40 € |
| Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 70 628,54 € 121,78 € - 166,06 € |
| Erlotinib | 32 408,84 € |
| Gefitinib | 39 695,21 € |
| Crizotinib | 74 046,33 € |
| Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 01.10.2016) | |

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 € |
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17 | 1 377 € |

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Nivolumab | 98 823,92 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Best-Supportive-Care | <i>patientenindividuell unterschiedlich</i> |
| 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: | | | | | |
| <i>entfällt</i> | | | | | |

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