

# 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.]*

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

- 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. Docetaxel<sup>1</sup>

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
<b>Mortalität</b>					
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 <sup>2</sup> 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
<b>Morbidität (Datenschnitt 18.03.2015)</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>3</sup>					
	292	2,33 [2,17; 3,32] 234 (80,1)	290	4,21 [3,45; 4,86] 245 (84,5)	k. A. <sup>4</sup>

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A16-25)

<sup>2</sup> Daten aus: Addendum (A16-57) des IQWiG zur Dossierbewertung (A16-25)

<sup>3</sup> Daten aus: Dossier Nivolumab (NSCLC) Modul 4C

<sup>4</sup> 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
<b>Morbidität</b> (Datenschnitt 18.03.2015)					
Symptomatik (LCSS, ASBI - Zeit bis zur Verschlechterung) <sup>2</sup>					
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) <sup>2</sup>					
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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<i>Keine verwertbaren Daten</i>					
<b>Nebenwirkungen</b> (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
<b>Nebenwirkungen</b> (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 (%)
<b>Nebenwirkungen</b> (Datenschnitt 18.03.2015)				
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) die bei $\geq 2$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten <sup>a</sup>				
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)
Gefäßerkrankungen	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](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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken