

# 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: Plattenepithel- karzinom im Kopf-Hals-Bereich)**

Vom 17. November 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 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 10. Oktober 2017 (BAnz AT 20.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 15. Juni 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Nivolumab**

Beschluss vom: 17. November 2017

In Kraft getreten am: 17. November 2017

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28.04.2017):**

Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN)

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung).

#### a) Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Methotrexat:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

#### b) Patienten mit einer späten Progression nach einer Platin-basierten Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

a) Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie

Studie CA209-141 (CheckMate 141): Nivolumab **vs.** Therapie nach Wahl des Arztes

Relevante Teilpopulation: Nivolumab **vs.** Methotrexat<sup>1</sup>

Endpunkt	Nivolumab		Methotrexat		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
	119	7,49 [4,83; 8,77] 94 (79,0)	52	4,40 [3,38; 5,82] 48 (92,3)	0,62 [0,44; 0,89] p = 0,008 AD = +3,1 Monate
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>b</sup>					
	119	2,00 [1,91; 2,10] 113 (95,0) <sup>c</sup>	52	2,20 [1,91; 3,15] 51 (98,1) <sup>c</sup>	0,88 [0,63; 1,24] p = 0,451
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und H&N35)					
keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30					
keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>					

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-24), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Nivolumab		Methotrexat		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen<sup>e</sup></b>					
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	116	0,26 [0,16; 0,39] 113 (97,4)	46	0,18 [0,07; 0,26] 43 (93,5)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	116	6,70 [3,25; 12,19] 57 (49,1)	46	4,70 [2,14; n. b.] 22 (47,8)	0,86 [0,52; 1,42] p = 0,542
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	116	3,02 [1,97; 4,40] 72 (62,1)	46	1,87 [0,89; 3,32] 30 (65,2)	0,74 [0,48; 1,14] p = 0,165
<i>Subgruppen: Region</i>					
<i>Nordamerika</i>	45	1,61 [0,89; 9,99] 29 (64,4)	14	<i>n. e.</i> [0,26; n. b.] 4 (28,6)	2,34 [0,82; 6,70] p = 0,101
<i>Europa</i>	57	2,79 [1,84; 10,15] 33 (57,9)	24	1,31 [0,49; 2,07] 20 (83,3)	0,40 [0,22; 0,72] p = 0,002
<i>Rest der Welt</i>	14	4,40 [2,37; 13,40] 10 (71,4)	8	2,50 [0,53; n. b.] 6 (75,0)	0,33 [0,10; 1,11] p = 0,064
<i>Interaktion: p = 0,010</i>					
<i>Nordamerika</i>	45	1,61 [0,89; 9,99] 29 (64,4)	14	<i>n. e.</i> [0,26; n. b.] 4 (28,6)	2,34 [0,82; 6,70] p = 0,101
<i>Europa und Rest der Welt (aggregiert)</i>	71	k.A.	32	k.A.	0,39 [0,23; 0,66] p < 0,001
<i>Interaktion: p = 0,003</i>					

(Fortsetzung)

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	116	14 (12,1)	46	8 (17,4)	0,69 [0,31; 1,54] p = 0,460
Spezifische unerwünschte Ereignisse <sup>f</sup>					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE)					
	116	54 (46,6)	46	10 (21,7)	2,14 [1,20; 3,83] p = 0,004
Schleimhautentzündung (UE)					
	116	5 (4,3)	46	8 (17,4)	0,25 [0,09; 0,72] p = 0,007
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)					
	116	34 (29,3)	46	6 (13,0)	2,25 [1,01; 4,99] p = 0,031
Kopfschmerz (UE)					
	116	12 (10,3)	46	0	– <sup>g</sup> p = 0,025
Pneumonitis (UE ≥ Grad 2) <sup>h</sup>					
	116	3 ( 2,6)	46	0	– <sup>i</sup>
Immunvermittelte UE					
	keine verwertbaren Daten <sup>j</sup>				
<p><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>b</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p><sup>c</sup> eigene Berechnung</p> <p><sup>d</sup> keine verwertbaren Daten vorhanden; zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (&gt; 30 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p><sup>e</sup> UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende), ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p><sup>f</sup> UE bis 30 Tage nach Behandlungsende</p> <p><sup>g</sup> Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p><sup>h</sup> Daten aus dem Addendum zur Dossierbewertung des IQWiG (A17-54, Version 1.0)</p> <p><sup>i</sup> keine Angabe des relativen Risikos; Angabe zum Effektschätzer aus der Überlebenszeitanalyse (Zeit bis zum ersten Auftreten): Hazard Ratio: nicht sinnvoll schätzbar, p = 0,3683</p> <p><sup>j</sup> keine patientenrelevante Operationalisierung</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-</p>					

H&N35 = Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer 35; UE = unerwünschte Ereignisse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- b) Patienten mit einer späten Progression nach einer Platin-basierten Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt

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

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

- a) Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie  
ca. 520 – 5530 Patienten
- b) Patienten mit einer späten Progression nach einer Platin-basierten Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt  
ca. 450 – 1320 Patienten

## **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: 10. Oktober 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003985/WC500229517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500229517.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde 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:

- a) Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierter Therapie  
und
- b) Patienten mit einer späten Progression nach einer Platin-basierter Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Nivolumab	77 921,48 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Methotrexat	4 389,84 € bis 5 338,15 €
<i>Platin-haltige Re-Therapie: Monotherapien</i>	
Cisplatin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	7 424,56 € 981,97 € bis 1 265,55 €
Carboplatin	5 672,68 €
<i>Platin-haltige Re-Therapie: Kombinationstherapien</i>	
Cisplatin + 5-Fluorouracil zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	3 558,78 € 321,03 € bis 413,74 €
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74 737,68 € 321,03 € bis 413,74 €
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Docetaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	4 255,01 € bis 5 607,64 € 56,65 € bis 97,35 €
Carboplatin + 5-Fluorouracil	8 349,96 €
Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	79 528,86 €
<i>Nicht-medikamentöse Therapien:</i>	
Strahlentherapie (palliativ)	1 883,90 € bis 15 577,50 €
Resektion (palliativ)	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2017)

## 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
Art der Leistung: a = Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern b = Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung					
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Nivolumab	a	71 €	1	26	1 846 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Methotrexat	b	81 €	1	52	4 212 €
<i>Platin-haltige Re-Therapie: Monotherapien</i>					
Cisplatin	b	81 €	1	52	4 212 €
Carboplatin	b	81 €	1	13	1 053 €
<i>Platin-haltige Re-Therapie: Kombinationstherapien</i>					
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>					
Cisplatin	b	81 €	1	17	1 377 €
5-Fluorouracil	b	81 €	5	85	6 885 €
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab</i>					
Cisplatin	b	81 €	1	17	1 377 €
5-Fluorouracil	b	81 €	5	85	6 885 €
Cetuximab	a	71 €	1	52	3 692 €
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil + Docetaxel</i>					
Cisplatin	b	81 €	1	3 bis 4	243 € bis 324 €
5-Fluorouracil	b	81 €	4 bis 5	12 bis 20	972 € bis 1 620 €
Docetaxel	b	81 €	1	3 bis 4	243 € bis 324 €
<i>Carboplatin + 5-Fluorouracil</i>					
Carboplatin	b	81 €	1	17	1 377 €
5-Fluorouracil	b	81 €	4	68	5 508 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<i>Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab</i>					
Carboplatin	b	81 €	1	17	1 377 €
5-Fluorouracil	b	81 €	4	68	5 508 €
Cetuximab	a	71 €	1	52	3 692 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. November 2017 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 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken