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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 20. Dezember 2018


1. Die Angaben unter Nivolumab zu Datum und Inkrafttreten der Beschlüsse werden wie folgt gefasst:

In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT 11.01.2017 B4

In Kraft getreten am: 7. Dezember 2017
BAnz AT 04.01.2018 B6

In Kraft getreten am: 20. Dezember 2018
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx“

2. Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zu Teilpopulation „1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“ werden wie folgt gefasst:
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Nivolumab oder Pembrolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Nivolumab:

Hinweis auf einen geringeren Nutzen


1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Studie CA209-067: Nivolumab plus Ipilimumab vs. Nivolumab  
Studie CA209-038: (Studienteil 3 und 4): Nivolumab plus Ipilimumab vs. Nivolumab

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkt Studie</th>
<th>Interventionsgruppe</th>
<th>Kontrollgruppe</th>
<th>Intervention vs. Kontrolle</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Nivolumab plus Ipilimumab</td>
<td>Nivolumab</td>
<td>Hazard Ratio</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>N</td>
<td>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>Mortalität</td>
<td>Gesamtüberleben</td>
<td>48-Monats-DS</td>
<td>213</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-067</td>
<td></td>
<td>Teil 3, DS vom 08.11.2017</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Teil 4, DS vom 08.11.2017</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Studie CA209-067

36-Monats-DS (ergänzend dargestellt) | 213 | 39,06 [27,60; n.e.] | 104 (48,8) | 216 | 34,37 [23,46; n.e.] | 115 (53,2) | 0,90 [0,69; 1,18]; 0,442 |

Morbidität

Progressionsfreies Überleben
<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkt Studie</th>
<th>Interventionsgruppe Iplilimumab plus Nivolumab</th>
<th>Kontrollgruppe Nivolumab</th>
<th>Intervention vs. Kontrolle</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)</td>
<td>N Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)</td>
<td>Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert; Absolute Differenz</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-067</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>36-Monats-DSb</td>
<td>213 11,17 [8,34; 20,04] 122 (57,3)</td>
<td>216 7,89 [4,21; 14,29] 132 (61,1)</td>
<td>0,86 [0,67; 1,00] 0,243</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-038</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Es liegen keine Ergebnisse vor.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Symptomskalen (EORTC QLQ-C30):

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptomskala</th>
<th>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Fatigue</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-067</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Symptomskala</td>
<td>213 25,7 [18,3; n. b.] 85 (39,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (MID 7 Punkte)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Symptomskala</td>
<td>213 35,9 [22,6; n. b.] 79 (37,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (MID 10 Punkte)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Symptomskala</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitszustand:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-038</td>
<td>nicht erhoben</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Verschreibung bezieht sich zur mehrere Nutzungsempfehlungen, bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Rahmenleitlinie/Ausgabe XII beachten.
### Endpunkt Studie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkt Studie</th>
<th>Interventionsgruppe</th>
<th>Kontrollgruppe</th>
<th>Intervention vs. Kontrolle</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Ipilimumab plus Nivolumab</td>
<td>Nivolumab</td>
<td>Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert; Absolute Differenz</td>
</tr>
<tr>
<td>N</td>
<td>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI]; Patienten mit Ereignis n (%)</td>
<td>N</td>
<td>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI]; Patienten mit Ereignis n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-038</td>
<td>76 (35,7)</td>
<td>79 (36,6)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30):

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Globaler Gesundheitsstatus</td>
</tr>
<tr>
<td>Körperlische Funktion</td>
</tr>
<tr>
<td>Rollenfunktion</td>
</tr>
<tr>
<td>Emotionale Funktion</td>
</tr>
<tr>
<td>Kognitive Funktion</td>
</tr>
<tr>
<td>Soziale Funktion</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Studie CA209-038

Nebenwirkungen

<table>
<thead>
<tr>
<th>UE (ergänzend dargestellt)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Studie CA209-067</td>
</tr>
<tr>
<td>36-Monats-DS</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Studie CA209-038

| Teil 3 DS vom 08.11.2017 | 13 | 0,46 [0,13; 0,72] 13 (100) | 7 | 0,49 [0,03; 0,95] 7 (100) | - |
| Teil 4 DS vom 08.11.2017 | 3 | 0,26 [0,07; 0,26] 3 (100) | 7 | 0,07 [0,03; 0,49] 7 (100) | - |

SUE

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie CA209-067</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>36-Monats-DS</td>
</tr>
<tr>
<td>Endpunkt Studie</td>
</tr>
<tr>
<td>----------------</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-038</td>
</tr>
<tr>
<td>Teil 3</td>
</tr>
<tr>
<td>DS vom 08.11.2017</td>
</tr>
<tr>
<td>Teil 4</td>
</tr>
<tr>
<td>DS vom 08.11.2017</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt</td>
</tr>
<tr>
<td>Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-067</td>
</tr>
<tr>
<td>36-Monats-DS</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-038</td>
</tr>
<tr>
<td>Teil 3</td>
</tr>
<tr>
<td>DS vom 08.11.2017</td>
</tr>
<tr>
<td>Teil 4</td>
</tr>
<tr>
<td>DS vom 08.11.2017</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt</td>
</tr>
<tr>
<td>Therapieabbruch wegen UE</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-067</td>
</tr>
<tr>
<td>36-Monats-DS</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie CA209-038</td>
</tr>
<tr>
<td>Teil 3</td>
</tr>
<tr>
<td>DS vom 08.11.2017</td>
</tr>
<tr>
<td>Teil 4</td>
</tr>
<tr>
<td>DS vom 08.11.2017</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Nebenwirkungen zur Studie CA209-067, 36-Monats-DS

Schwere UE (CTCAE-Grad 3 - 4) die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkt</th>
<th>Interventionsgruppe Ipilimumab + Nivolumab</th>
<th>Kontrollgruppe Nivolumab</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N Patienten mit Ereignis n (%)</td>
<td>N Patienten mit Ereignis n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z.B. Ermüdung)</td>
<td>212 26 (12,3)</td>
<td>215 12 (6,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhoe, Kolitis)</td>
<td>212 46 (21,7)</td>
<td>215 31 (14,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</td>
<td>212 16 (7,5)</td>
<td>215 4 (1,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Untersuchungen (z.B. Lipase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht)</td>
<td>212 70 (33,0)</td>
<td>215 24 (11,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</td>
<td>212 20 (9,4)</td>
<td>215 11 (5,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td>
<td>212 25 (11,8)</td>
<td>215 7 (3,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Skelettmuskulatur-, Bindegewebes- und Knochenerkrankungen</td>
<td>212 13 (6,1)</td>
<td>215 14 (6,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</td>
<td>212 23 (10,8)</td>
<td>215 9 (4,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Nervensystems</td>
<td>212 13 (6,1)</td>
<td>215 10 (4,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Endokrine Erkrankungen</td>
<td>212 15 (7,1)</td>
<td>215 4 (1,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gefäßerkrankungen</td>
<td>212 11 (5,2)</td>
<td>215 9 (4,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gutartige, bösertige und unspezifische Neubildungen (z.B. Progression eines malignen Neoplasmas)</td>
<td>212 9 (4,2)</td>
<td>215 29 (13,5)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Verweise:**
- a: Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A18-40), sofern nicht anders indiziert

**Verwendete Abkürzungen:**
- CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
- DS: Datenschnitt
- EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30
- EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
- HR: Hazard Ratio
- k. A.: keine Angabe
- KI: Konfidenzintervall
- N: Anzahl ausgewerteter Patienten
- n: Anzahl Patienten mit Ereignis
- n. b.: nicht bestimmbar
- n. e.: nicht erreicht
- PT: bevorzugter Begriff
- SOC: Systemorganklasse
- SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
- UE: unerwünschtes Ereignis
- VAS: visuelle Analogskala
- vs.: versus

4. Unter „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden die Feststellungen wie folgt gefasst:


Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

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.

Eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab kann unter Berücksichtigung des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

5. Unter „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten unter „1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“ wie folgt gefasst:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Bezeichnung der Therapie</th>
<th>Jahrestherapiekosten/Patient</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Zu bewertendes Arzneimittel</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nivolumab¹</td>
<td>62 543,12 €</td>
</tr>
<tr>
<td>Ipilimumab</td>
<td>73 997,52 €</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt</td>
<td>136 540,64 €</td>
</tr>
<tr>
<td>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patientenpopulation 1b)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nivolumab (14-Tage-Zyklus oder 28-Tage-Zyklus)</td>
<td>76 179,48 €</td>
</tr>
<tr>
<td>Pembrolizumab</td>
<td>103 757,46 €</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018)
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

¹ Beinhaltet die Kosten der Initialphase sowie der Folgebehandlung (die Kosten sind identisch für den 14- und 28-Tage-Zyklus).
<table>
<thead>
<tr>
<th>Bezeichnung der Therapie</th>
<th>Art der Leistung</th>
<th>Kosten/Einheit</th>
<th>Anzahl/Zyklus</th>
<th>Anzahl/Patient/Jahr</th>
<th>Kosten/Patient/Jahr</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Zu bewertendes Arzneimittel:</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nivolumab plus Ipilimumab</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)</td>
<td>Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</td>
<td>71 €</td>
<td>1</td>
<td>24</td>
<td>1 704 €</td>
</tr>
<tr>
<td>Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)</td>
<td>Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</td>
<td>71 €</td>
<td>1</td>
<td>14</td>
<td>994 €</td>
</tr>
<tr>
<td>Ipilimumab</td>
<td>Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</td>
<td>71 €</td>
<td>1</td>
<td>4</td>
<td>284 €</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamt: 1 278 € - 1 988 €</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation 1 b)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Nivolumab (14-Tage-Zyklus)</th>
<th>Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</th>
<th>71 €</th>
<th>1</th>
<th>26</th>
<th>1 846 €</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nivolumab (28-Tage-Zyklus)</td>
<td>Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</td>
<td>71 €</td>
<td>1</td>
<td>13</td>
<td>923 €</td>
</tr>
<tr>
<td>Pembrolizumab</td>
<td>Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</td>
<td>71 €</td>
<td>1</td>
<td>17</td>
<td>1 207 €</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken