



# 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 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 18. Oktober 2018 (BAnz AT 04.01.2019 B3), wie folgt zu ändern:

**I. Die in Anlage XII zu dem Wirkstoff Nivolumab enthaltenen Feststellungen in der Fassung der Beschlüsse vom 7. Dezember 2017 und 15. Dezember 2016 bleiben unter Aufhebung der Befristung nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:**

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

- „1. Beschluss vom: 15. Dezember 2016  
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016  
BAnz AT 11.01.2017 B4
2. Beschluss vom: 7. Dezember 2017  
In Kraft getreten am: 7. Dezember 2017  
BAnz AT 04.01.2018 B6
3. Beschluss vom: 20. Dezember 2018  
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

**3. Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zu „Studienergebnisse nach Endpunkten“ werden unter „1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“ wie folgt gefasst:**

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

Studie CA209-067: Nivolumab plus Ipilimumab vs. Nivolumab<sup>a</sup>Studie CA209-038: (Studienteil 3 und 4): Nivolumab plus Ipilimumab vs. Nivolumab<sup>a</sup>

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
<i>Studie CA209-067</i>					
48-Monats-DS	213	42,15 [27,60; n. b.] 107 (50,2)	216	33,28 [23,43; n. b.] 121 (56,0)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,353
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	n. e. [15,90; n. b.] 5 (38,5)	7	22,67 [2,53; n. b.] 3 (42,9)	0,71 [0,17; 2,98]; 0,639
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	n. e. 0 (0)	7	n. e. [2,17; n. b.] 3 (42,9)	n. b.
<b>Gesamt</b>					0,86 [0,67; 1,11]; k. A.
<i>Studie CA209-067</i>					
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
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben					

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS <sup>b</sup>	213	11,17 [8,34; 20,04] 122 (57,3)	216	7,89 [4,21; 14,29] 132 (61,1)	0,86 [0,67; 1,10] 0,243
<i>Studie CA209-038</i>					
Es liegen keine Ergebnisse vor.					
Symptomskalen (EORTC QLQ-C30):					
<i>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</i>					
Fatigue	213	25,7 [18,3; n. b.] 85 (39,9)	216	23,8 [11,2; 36,7] 101 (46,8)	1,02 [0,77; 1,37]; 0,880
Übelkeit und Erbrechen	213	44,2 [44,2; n. b.] 34 (16,0)	216	n. e. 33 (15,3)	1,15 [0,71; 1,86]; 0,561
Schmerz	213	39,5 [27,1; n. b.] 68 (31,9)	216	38,7 [35,6; n. e.] 64 (29,6)	1,30 [0,92; 1,83]; 0,137
Dyspnoe	213	40,4 [38,3; n. b.] 51 (23,9)	216	n. e. 40 (18,5)	1,44 [0,95; 2,18]; 0,084
Schlaflosigkeit	213	n. e. [40,6; n. b.] 40 (18,8)	216	n. e. 46 (21,3)	1,04 [0,68; 1,58]; 0,872
Appetitminderung	213	44,2 [40,6; n. b.] 45 (21,1)	216	n. e. 47 (21,8)	1,06 [0,70; 1,60]; 0,780
Obstipation	213	n. e. 34 (16,0)	216	45,1 [n. b.; n. b.] 21 (9,7)	1,82 [1,06; 3,14]; 0,031
Diarrhö	213	n. e. 27 (12,7)	216	45,1 [n. b.; n. b.] 20 (9,3)	1,54 [0,86; 2,75]; 0,144
<i>Studie CA209-038</i>					
nicht erhoben					
Gesundheitszustand:					
<i>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</i>					
EQ-5D VAS (MID 7 Punkte) <sup>b</sup>	213	35,9 [22,6; n. b.] 79 (37,1)	216	38,7 [30,6; n. b.] 79 (36,6)	1,20 [0,88; 1,65]; 0,254
EQ-5D VAS (MID 10 Punkte) <sup>b</sup>	213	35,9 [27,1; 45,3]	216	41,4 [31,3; n. b.]	1,21 [0,87; 1,68]; 0,254

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
		76 (35,7)		79 (36,6)	
Studie CA209-038					
nicht erhoben					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30):					
Studie CA209-067, 36-Monats-DS					
Globaler Gesundheitsstatus	213	40,6 [29,2; n. b.] 72 (33,8)	216	38,7 [36,7; n. b.] 71 (32,9)	1,26 [0,91; 1,76]; 0,165
Körperliche Funktion	213	44,2 [28,1; n. b.] 70 (32,9)	216	n. e. [37,8; n. b.] 66 (30,6)	1,26 [0,90; 1,77]; 0,178
Rollenfunktion	213	36,6 [17,5; n. b.] 79 (37,1)	216	38,7 [28,0; n. b.] 83 (38,4)	1,15 [0,84; 1,56]; 0,380
Emotionale Funktion	213	44,2 [44,2; n. b.] 38 (17,8)	216	n. e. 32 (14,8)	1,43 [0,89; 2,31]; 0,141
Kognitive Funktion	213	42,8 [33,6; n. b.] 63 (29,6)	216	n. e. 50 (23,1)	1,48 [1,02; 2,15]; 0,039
Soziale Funktion	213	40,6 [25,4; n. e.] 71 (33,3)	216	n. e. [39,0; n. b.] 60 (27,8)	1,38 [0,98; 1,95]; 0,065
Studie CA209-038					
nicht erhoben					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)					
Studie CA209-067					
36-Monats-DS	212	0,23 [0,16; 0,30] 210 (99,1)	215	0,36 [0,26; 0,46] 212 (98,6)	-
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					
Studie CA209-067					
36-Monats-DS	212	2,10 [1,74; 2,60] 159 (75,0)	215	21,52 [16,76; 36,83] 93 (43,3)	2,88 [2,22; 3,75]; < 0,001 19,42 Monate

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert; Absolute Differenz
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	1,91 [0,79; n. b.] 9 (69,2)	7	n. e. 0 (0)	n. b.
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	2,04 [0,26; n. b.] 2 (66,7)	7	14,26 [0,23; n. b.] 3 (42,9)	2,73 [0,38; 19,74]; 0,299
<i>Gesamt</i>					2,95 [2,28; 3,81]; k. A.
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS	212	2,00 [1,64; 2,53] 169 (79,7)	215	10,61 [7,43; 17,94] 125 (58,1)	2,32 [1,83; 2,94]; < 0,001 8,61 Monate
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	2,10 [0,76; 7,89] 10 (76,9)	7	n. e. [2,30; n. b.] 2 (28,6)	3,70 [0,81; 16,93]; 0,071
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	1,81 [0,26; 5,06] 3 (100)	7	14,32 [0,23; 28,29] 5 (71,4)	4,20 [0,69; 25,46]; 0,090
<i>Gesamt</i>					2,37 [1,88; 2,99]; k. A.
Therapieabbruch wegen UE					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS	212	15,05 [7,06; 34,53] 97 (45,8)	215	n. e. 31 (14,4)	4,17 [2,78; 6,27]; < 0,001
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	n. e. [1,84; n. b.] 6 (46,2)	7	n. e. [16,10; n. b.] 1 (14,3)	3,58 [0,43; 30,01]; 0,209
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	n. e. [5,06; n. b.] 1 (33,3)	7	n. e. [2,83; n. b.] 1 (14,3)	1,49 [0,09; 23,94]; 0,777
<i>Gesamt</i>					4,12 [2,78; 6,10]; k. A.

Endpunkt SOC (ggf. PT)	Interventionsgruppe Ipilimumab + Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Nebenwirkungen zur Studie CA209-067, 36-Monats-DS</b>				
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 - 4) die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z.B. Ermüdung)	212	26 (12,3)	215	12 (5,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhoe, Kolitis)	212	46 (21,7)	215	31 (14,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	212	16 (7,5)	215	4 (1,9)
Untersuchungen (z.B. Lipase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht)	212	70 (33,0)	215	24 (11,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	212	20 (9,4)	215	11 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	212	25 (11,8)	215	7 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	212	13 (6,1)	215	14 (6,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	212	23 (10,8)	215	9 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	212	13 (6,1)	215	10 (4,7)
Endokrine Erkrankungen	212	15 (7,1)	215	4 (1,9)
Gefäßerkrankungen	212	11 (5,2)	215	9 (4,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (z.B. Progression eines malignen Neoplasmas)	212	9 (4,2)	215	29 (13,5)
<b>Verweise:</b> a: Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A18-40), sofern nicht anders indiziert b: Daten aus: Dossier Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Melanom) Modul 4E vom 14. Juni 2018				
<b>Verwendete Abkürzungen:</b> 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 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: 7. November 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

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:**

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

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

<sup>1</sup> Beinhaltet die Kosten der Initialphase sowie der Folgebehandlung (die Kosten sind identisch für den 14- und 28-Tage-Zyklus).

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab plus Ipilimumab					
Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Gesamt: 1 278 € - 1 988 €					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation 1 b)					
Nivolumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Nivolumab (28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13	923 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Dezember 2018 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. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren.  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.