



# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-R):**

### **Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung)**

Vom 21. Februar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 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 22. März 2019 (BAnz AT 10.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 20. Dezember 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Nivolumab**

Beschluss vom: 21. Februar 2019  
In Kraft getreten am: 21. Februar 2019  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Juli 2018):**

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

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

Erwachsene Patienten nach vollständiger Resektion des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung zur adjuvanten Behandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Beobachtendes Abwarten

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

### Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Studie CA209-238 (CheckMate 238): Nivolumab vs. Ipilimumab

Studie CA184-029 (EORTC 18071): Ipilimumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)

Studiendesign (CA209-238 und CA184-029): randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Adjustierter indirekter Vergleich von Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“) über den Brückenkomparator Ipilimumab für die Teilpopulation der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC:

### Mortalität

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Gruppenunterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamt mortalität</b>					
Keine verwertbaren Daten <sup>a</sup>					

### Morbidität

Rezidive					
<i>Nivolumab vs. Ipilimumab<sup>b</sup></i>					
Rezidive	368	- 133 (36,1)	366	- 177 (48,4)	RR: 0,75 [0,63; 0,89] < 0,001
Lokales/regionales Rezidiv	368	- 56 (15,2)	366	- 74 (20,2)	- <sup>c</sup>
Fernmetastase	368	- 76 (20,7)	366	- 96 (26,2)	- <sup>c</sup>
Tod (vor Eintreten des Rezidivs)	368	- 0 (0)	366	- 5 (1,4)	- <sup>c</sup>
<i>Placebo („Beobachtendes Abwarten“) vs. Ipilimumab<sup>d</sup></i>					
Rezidive	388	- 258 (66,5)	377	- 200 (53,1)	RR: 1,25 [1,11; 1,41] < 0,001

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-53) und dem Addendum (A19-01) sofern nicht anders indiziert.

Lokales/regio- nales Rezidiv	388	- 91 (23,5)	377	- 73 (19,4)	- <sup>c</sup>
Fernmetastase	388	- 163 (42,0)	377	- 114 (30,2)	- <sup>c</sup>
Tod (vor Ein- treten des Re- zidivs)	388	- 4 (1,0)	377	- 13 (3,4)	- <sup>c</sup>
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>e</sup> : <i>Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)</i>					RR: 0,60 [0,48; 0,73] < 0,001
<b>Rezidivfreies Überleben</b>					
<i>Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)<sup>b</sup></i>					
	368	n. e.	368	25,53 [16,62; n. e.] -	HR: 0,67 [0,53; 0,83] < 0,001 <sup>f</sup>
<i>Placebo („Beobachtendes Abwarten“) vs. Ipilimumab (CA184-029)<sup>d</sup></i>					
	388	11,30 [8,35; 14,82] -	388	18,89 [15,24; 28,81] -	HR: 0,74 [0,62; 0,89] 0,001 <sup>g</sup>
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>e</sup> : <i>Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)</i>					HR: 0,49 [0,37; 0,66] < 0,001
<b>Symptomatik</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>					
Keine verwertbaren Daten					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b>					
Keine verwertbaren Daten					

(Fortsetzung)

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Gruppenunterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>9</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b> (ergänzend dargestellt)					
<i>Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)</i>					
	366	0,53 [0,46; 0,62] 357 (97,5)	366	0,36 [0,30; 0,43] 361 (98,6)	
<i>Placebo („Beobachtendes Abwarten“) vs. Ipilimumab (CA184-029)</i>					
	387	0,92 [0,79; 1,28] 344 (88,9)	373	0,30 [0,26; 0,43] 366 (98,1)	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
<i>Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)</i>					
	366	n. e. 72 (19,7)	366	n. e. [6,54; n. e.] 169 (46,2)	HR: 0,30 [0,23; 0,39] < 0,001
<i>Placebo („Beobachtendes Abwarten“) vs. Ipilimumab (CA184-029)</i>					
	387	n. e. 81 (20,9)	373	9,92 [4,11; 21,72] 194 (52,0)	HR: 3,48 [2,69; 4,53] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>e</sup> : <i>Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)</i>					_h
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)</b>					
<i>Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)</i>					
	366	n. e. 108 (29,5)	366	3,38 [2,79; 5,32] 225 (61,5)	HR: 0,30 [0,24; 0,38] < 0,001

(Fortsetzung)

<b>Placebo („Beobachtendes Abwarten“) vs. Ipilimumab (CA184-029)</b>					
	387	n. e. [35,58; n. e.] 98 (25,3)	373	8,64 [3,29; 16,49] 203 (54,4)	HR: 3,05 [2,40; 3,89] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>e</sup> : <i>Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)</i>					_h
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
<i>Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)</i>					
	366	n. e. 42 (11,5)	366	n. e. [8,48; n. e.] 171 (46,7)	HR: 0,17 [0,12; 0,24] < 0,001
<b>Placebo („Beobachtendes Abwarten“) vs. Ipilimumab (CA184-029)</b>					
	387	n. e. 25 (6,5)	373	17,97 [9,92; 27,40] 180 (48,3)	HR: 10,31 [6,80; 15,63] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>e</sup> : <i>Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)</i>					HR: 1,80 [1,05; 3,08] 0,033
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse</b>					
Keine verwertbaren Daten					
<p>a Studie CA209-238: Auswertung zum Gesamtüberleben war zum Datenschnitt (12.06.2017) nicht geplant, es liegen keine Daten vor. Für die Gesamtpopulation liegen Daten zu Todesfällen, die im Rahmen von Nebenwirkungen erfasst wurden, vor. Im Nivolumab-Arm sind 44 (9,7 %) und im Ipilimumab-Arm 45 (9,9 %) Patienten verstorben. Für die herangezogene Teilpopulation liegen entsprechende Daten nicht vor.</p> <p>Studie CA184-029: Für die herangezogene Teilpopulation liegen keine Daten vor. In der Gesamtpopulation sind im Ipilimumab-Arm 162 (34,1 %) und im Placebo-Arm 214 (45 %) Patienten verstorben.</p> <p>b Datenschnitt: 14.12.2017</p> <p>c Keine Berechnung der Effektschätzungen, da sie aufgrund konkurrierender Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p> <p>d Datenschnitt: 17.12.2013</p> <p>e Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al., 1997.</p> <p>f Cox-Modell und log-Rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium.</p> <p>g Unstratifiziertes Cox-Modell; unstratifizierter log-Rank Test</p> <p>h Keine Darstellung von Effektschätzern wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien des indirekten Vergleichs.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

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

ca. 2980 bis 3780 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: 6. Februar 2019):

[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 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).

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen. Patienten, die mit Nivolumab behandelt werden, müssen über die Risiken einer Therapie mit Nivolumab informiert werden.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	76.179,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1.846

## II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Februar 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2021 befristet.

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 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben