

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung)

Vom 15. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 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 15. August 2019 (BAnz AT 24.09.2019 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 21. Februar 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 15. August 2019

In Kraft getreten am: 15. August 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Januar 2019):

OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a
oder
- Monotherapie mit Pazopanib
oder
- Monotherapie mit Sunitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sunitinib
oder
- Temsirolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Studie CheckMate 214: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (2. Datenschnitt vom 06.08.2018)

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
	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 [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	334	n. e. [n. e.; n. e.] 124 (37,1)	333	34,83 [28,62; n. b.] 159 (47,7)	0,70 [0,55; 0,88] 0,003 AD: n. b.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
	334	8,18 ^d [6,93; 9,76] 239 (71,6)	333	8,41 ^d [8,02; 9,66] 272 (81,7)	0,816 [0,685; 0,972] 0,0217 AD: 0,23 Monate

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
Symptomatik							
FKSI-DRS ^g	312	31,52 (3,93)	2,53 (1,06)	304	31,20 (4,41)	1,50 (1,06)	1,03 [0,58; 1,47] < 0,001

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-11) und dem Addendum (A19-54) sofern nicht anders indiziert.

							Hedges' g: 0,36 [0,203; 0,52]
Gesundheitszustand							
EQ-5D-VAS ^g	304	72,70 (24,57)	5,82 (6,59)	301	73,29 (25,49)	1,77 (6,58)	4,06 [1,53; 6,58] 0,002 Hedges' g: 0,36 [0,10; 0,42]

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
	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 [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^b
Gesundheitszustand (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung)ⁱ					
EQ-5D VAS MID ≥ 7 mm	334	28,58 [26,32; n. e.] 120 (35,9)	333	25,59 [20,96; 27,83] 132 (39,6)	0,78 [0,61; 1,01] 0,057
EQ-5D VAS MID ≥ 10 mm	334	29,96 [26,51; n. e.] 116 (34,7)	333	26,25 [23,95; 28,03] 126 (37,8)	0,80 [0,62; 1,03] 0,086

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
FACT-G-Gesamtscore^g							
	309	84,50 (13,73)	5,43 (3,00)	303	82,98 (15,07)	1,78 (3,00)	3,64 [2,05; 5,24] < 0,001

(Fortsetzung)

							<i>Hedges' g:</i> 0,36 [0,201; 0,52]
FACT-G-Subskalen⁹ (ergänzend dargestellt)							
Physisches Wohlbefinden	312	24,33 (3,97)	1,80 (1,14)	306	24,29 (4,27)	-0,24 (1,14)	2,03 [1,53; 2,54]
Emotionales Wohlbefinden	311	17,67 (4,29)	1,84 (0,91)	306	16,93 (4,76)	1,49 (0,90)	0,35 [-0,07; 0,78]
Funktionales Wohlbefinden	312	19,70 (5,90)	1,95 (1,27)	306	19,50 (6,04)	0,96 (1,27)	0,99 [0,34; 1,65]
Soziales Wohlbefinden	312	22,77 (5,58)	0,56 (1,07)	307	22,32 (5,32)	0,12 (1,07)	0,43 [-0,12; 0,99]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
	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>	
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	333	0,26 [0,23; 0,33] 329 (98,8)	329	0,26 [0,20; 0,30] 325 (98,8)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^l					
	333	9,13 [5,88; 12,29] 192 (57,7)	329	20,83 [14,95; 31,01] 145 (44,1)	1,38 [1,11; 1,71] 0,004 AD: 11,7 Monate
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)^l					
	333	4,21 [3,06; 5,32] 244 (73,3)	329	2,14 [1,91; 2,86] 260 (79,0)	0,66 [0,55; 0,79] < 0,001 AD: 2,07 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^k					
	333	n. e. [37,82; n. b.] 95 (28,5)	329	n. e. [n. e.; n. e.] 61 (18,5)	1,51 [1,09; 2,09] 0,012 AD: n. b.

(Fortsetzung)

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					
<i>Keine verwertbaren Daten</i>					
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	333	k. A. 238 (71,5)	329	k. A. 287 (87,2)	0,46 [0,39; 0,55] k. A.
Pruritus (PT, UE)	333	k. A. 126 (37,8)	329	k. A. 38 (11,6)	3,85 [2,68; 5,54] k. A.
Ausschlag (PT, UE) ¹	333	k. A. 88 (26,4)	329	k. A. 57 (17,3)	1,57 [1,12; 2,20] k. A.
Hand-Fuß-Syndrom (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	333	k. A. 1 (0,3)	329	k. A. 25 (7,6)	0,04 [0,01; 0,28] k. A.
Myalgie (PT, UE)	333	k. A. 51 (15,3)	329	k. A. 23 (7,0)	2,27 [1,39; 3,72] k. A.
Epistaxis (PT, UE)	333	k. A. 5 (1,5)	329	k. A. 46 (14,0)	0,09 [0,03; 0,22] k. A.
Appetit vermindert (PT, UE)	333	k. A. 66 (19,8)	329	k. A. 95 (28,9)	0,62 [0,45; 0,85] k. A.
Geschmacksstörung (PT, UE)	333	k. A. 22 (6,6)	329	k. A. 109 (33,1)	0,16 [0,10; 0,25] k. A.
Endokrine Erkrankungen (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	333	k. A. 22 (6,6)	329	k. A. 1 (0,3)	2,6 [3,05; > 99,99] k. A.
Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	333	k. A. 9 (2,7)	329	k. A. 58 (17,6)	0,13 [0,07; 0,27] k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	333	k. A. 14 (4,2)	329	k. A. 44 (13,4)	0,30 [0,17; 0,55] k. A.

(Fortsetzung)

- a Hazard Ratio und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS
- b Angabe zur absoluten Differenz nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers gemäß Prüfarzt. Für diesen Datenschnitt wurde keine Bestätigung der radiologischen Befunde durch das IRRC vorgenommen.
- d Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- e Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- f MW und SE (Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM
- g Positive Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.
- h HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS sowie adjustiert nach Wert zu Baseline
- i Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn die Werte um mindestens 7 bzw. 10 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, deren Werte sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In die Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der Follow-up-Zeitpunkte ein.
- j 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
- k 30 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
- l Bei dem PT Ausschlag makulo-papulös (UE) liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab vor.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FCSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRRC: Independent Radiology Review Committee; IVRS: Informationen aus dem Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
	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 [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	91	21,45 [15,08; 27,33] 58 (63,7)	89	9,72 [6,24; 14,32] 68 (76,4)	0,58 [0,41; 0,83] 0,003 AD: 11,73 Monate

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
	91	6,26 ^d [3,12; 10,74] 73 (80,2)	89	4,27 ^d [2,89; 5,72] 84 (94,4)	0,599 [0,433; 0,829] 0,0018 AD: 1,99 Monate

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
Symptomatik							
FKSI-DRS ^g	80	27,80 (5,19)	3,52 (1,36)	76	26,72 (5,79)	2,70 (1,37)	0,82 [-0,30; 1,94] 0,149
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^g	78	63,38 (24,43)	15,02 (7,32)	74	58,98 (25,96)	13,71 (7,35)	1,31 [-3,58; 6,20] 0,598

(Fortsetzung)

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
	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 [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^b
Gesundheitszustand (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung)ⁱ					
EQ-5D VAS MID ≥ 7 mm	91	26,32 [21,42; n. e.] 29 (31,9)	89	21,91 [15,05; n. e.] 23 (25,8)	0,64 [0,36; 1,13] 0,122
EQ-5D VAS MID ≥ 10 mm	91	26,32 [21,42; n. e.] 29 (31,9)	89	21,91 [15,05; n. e.] 22 (24,7)	0,67 [0,38; 1,21] 0,184

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
FACT-G-Gesamtscore^g							
	80	76,15 (17,37)	6,53 (3,57)	77	72,67 (15,96)	4,54 (3,59)	2,00 [-1,74; 5,73] 0,293
FACT-G-Subskalen^g (ergänzend dargestellt)							
Physisches Wohlbefinden	80	20,68 (5,55)	2,96 (1,42)	77	20,44 (5,39)	0,72 (1,42)	2,24 [0,99; 3,49]
Emotionales Wohlbefinden	80	17,23 (4,58)	1,08 (1,11)	77	16,06 (4,65)	0,98 (1,12)	0,10 [-0,85; 1,05]
Funktionales Wohlbefinden	80	15,52 (7,31)	2,84 (1,51)	77	14,00 (7,03)	2,07 (1,52)	0,77 [-0,70; 2,25]
Soziales Wohlbefinden	80	22,71 (3,97)	1,08 (1,28)	77	22,16 (5,26)	1,90 (1,28)	-0,82 [-1,90; 0,26]

(Fortsetzung)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
	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 [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)^j					
	90	0,26 [0,16; 0,39] 90 (100,0)	87	0,23 [0,16; 0,30] 86 (98,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^j					
	90	4,53 [2,92; 6,60] 60 (66,7)	87	4,24 [2,60; 6,28] 57 (65,5)	0,89 [0,62; 1,29] 0,551
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)^j					
	90	2,76 [1,58; 4,86] 71 (78,9)	87	1,35 [0,85; 2,10] 76 (87,4)	0,57 [0,41; 0,81] 0,001 AD: 1,41 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^k					
	90	n. e. 23 (25,6)	87	19,71 [15,21; n. b.] 25 (28,7)	0,73 [0,41; 1,29] 0,272
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					
<i>Keine verwertbaren Daten</i>					
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Stomatitis (PT, UE)	90	k. A. 2 (2,2)	87	k. A. 15 (17,2)	0,12 [0,03; 0,51] k. A.
Fieber (PT, UE)	90	k. A. 26 (28,9)	87	k. A. 9 (10,3)	2,71 [1,26; 5,80] k. A.
Schleimhaut- entzündung (PT, UE)	90	k. A. 1 (1,1)	87	k. A. 25 (28,7)	0,03 [0,00; 0,21] k. A.
Epistaxis (PT, UE)	90	k. A. 1 (1,1)	87	k. A. 9 (10,3)	0,09 [0,01; 0,74] k. A.

(Fortsetzung)

Pruritus (PT, UE)	90	k. A. 22 (24,4)	87	k. A. 7 (8,0)	2,94 [1,25; 6,95] k. A.
Hand-Fuß-Syndrom (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	90	k. A. 0 (0)	87	k. A. 7 (8,0)	RR: - 0,007 ^m
Geschmacksstörung (PT, UE)	90	k. A. 7 (7,8)	87	k. A. 24 (27,6)	0,22 [0,09; 0,51] k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	90	k. A. 8 (8,9)	87	k. A. 17 (19,5)	0,34 [0,15; 0,82] k. A.
Hypothyreose (PT, UE)	90	k. A. 5 (5,6)	87	k. A. 16 (18,4)	0,23 [0,08; 0,63] k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	90	k. A. 7 (7,8)	87	k. A. 17 (19,5)	0,38 [0,16; 0,92] k. A.
Thrombozytopenie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	90	k. A. 0 (0)	87	k. A. 7 (8,0)	RR: - 0,007 ^m
Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	90	k. A. 4 (4,4)	87	k. A. 11 (12,6)	0,20 [0,05; 0,71] k. A.

a Hazard Ratio und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS

b Angabe zur absoluten Differenz nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers gemäß Prüfarzt. Für diesen Datenschnitt wurde keine Bestätigung der radiologischen Befunde durch das IRRC vorgenommen.

d Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

e Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

f MW und SE (Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM

g Positive Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

h HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS sowie adjustiert nach Wert zu Baseline

i Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn die Werte um mindestens 7 bzw. 10 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, deren Werte sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In die Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der Follow-up-Zeitpunkte ein.

j 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

k 30 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

(Fortsetzung)

I keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nichtinformativ
m Im Fall von 0 Ereignissen war das HR nicht berechenbar, herangezogen wird das RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés und Mato, 1994; bei der Berechnung wurde der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRRC: Independent Radiology Review Committee; IVRS: Informationen aus dem Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)
ca. 1.760 – 1.790 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)
ca. 350 – 1.060 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: 25. Juni 2019):

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 auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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.

In der Studie CheckMate 214 (CA209-214) wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>	
Initiale Behandlung	
Nivolumab	11.719,92 €
Ipilimumab	28.762,32 €
Gesamt	40.482,24 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	58.599,60 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	99.081,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a</i>	
Bevacizumab	82.929,60 €
Interferon alfa-2a	15.468,70 €
Gesamt	98.398,30 €
<i>Monotherapien</i>	
Pazopanib	54.402,40 €
Sunitinib	50.799,62 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 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
Zu bewertendes Arzneimittel:					
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>					
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1.704 €

(Fortsetzung)

Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Gesamt					1.278 € - 1.988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1.846 €

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>	
Initiale Behandlung	
Nivolumab	11.719,92 €
Ipilimumab	28.762,32 €
Gesamt	40.482,24 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	58.599,60 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	99.081,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sunitinib	50.799,62 €
Temsirolimus	58.039,80 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 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
Zu bewertendes Arzneimittel:					
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>					
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1.704 €
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Gesamt					1.278 € - 1.988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Temsirolimus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4.212 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken