

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: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus,
vorbehandelte Patienten)

Vom 1. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Juni 2021 (BAnz AT 08.07.2021 BX1), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 3. Juni 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Beschluss vom: 1. Juli 2021

In Kraft getreten am: 1. Juli 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. November 2020):

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juli 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei den schweren UEs und im Detail bei den spezifischen UEs
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-121) und dem Addendum (A21-62) sofern nicht anders indiziert.

Studie ATTRACTION-3:

Nivolumab **vs.** Docetaxel oder Paclitaxel

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	210	10,91 [9,23; 13,34] 160 (76,2)	209	8,38 [7,20; 9,86] 173 (82,8)	0,77 [0,62; 0,96]; 0,019 AD: 2,53 Monate

Morbidität

Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
	210	1,68 [1,51; 2,79] 194 (92,4)	209	4,04 [3,02; 4,21] 196 (93,8)	4,04 [3,02; 4,21] 0,3315
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Keine verwertbaren Daten.					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	209	0,46 [0,30; 0,53] 190 (90,9)	208	0,26 [0,20; 0,26] 206 (99,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	209	20,34 [8,11; n. b.] 79 (37,8)	208	11,10 [6,93; n. b.] 88 (42,3)	0,79 [0,58; 1,07]; 0,123
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	209	7,62 [5,39; n. b.] 99 (47,4)	208	0,71 [0,49; 0,99] 159 (76,4)	0,36 [0,28; 0,47]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	209	n. e. 30 (14,4)	208	n. e. 33 (15,9)	0,84 [0,51; 1,38]; 0,485
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs	Keine verwertbaren Daten.				
Stomatitis (PT, UEs)	209	n. e. 9 (4,3)	208	n. e. 26 (12,5)	0,32 [0,15; 0,68]; 0,002
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs)	209	12,06 [7,06; n. b.] 86 (41,1)	208	1,41 [1,02; 2,46] 138 (66,3)	0,46 [0,35; 0,60]; < 0,001
Appetit vermindert (PT, UEs)	209	n. e. 44 (21,1)	208	n. e. 72 (34,6)	0,03 [< 0,01; 0,07]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	209	n. e. 5 (2,4)	208	n. e. [0,95; n. b.] 100 (48,1)	0,03 [< 0,01; 0,07]; < 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-	209	22,57 [15,31; 22,57] 38 (18,2)	208	n. e. 59 (28,4)	0,51 [0,33; 0,77]; 0,001

erkrankungen (SOC, UEs)					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	209	n. e. 27 (12,9)	208	3,48 [2,17; 14,29] 107 (51,4)	0,18 [0,12; 0,28]; < 0,001
Febrile Neutropenie (PT, SUEs)	209	n. e. 2 (1,0)	208	n. e. 17 (8,2)	0,11 [0,03; 0,48]; < 0,001
Hyponatriaemie (PT, schwere UEs)	209	n. e. 3 (1,4)	208	n. e. 11 (5,3)	0,28 [0,08; 1,00]; 0,037
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	209	n. e. 25 (12,0)	208	n. e. [7,39; n. b.] 79 (38,0)	0,23 [0,15; 0,36]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	209	n. e. 22 (10,5)	208	n. e. 70 (33,7)	0,25 [0,15; 0,40]; < 0,001

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

ca. 250 – 750 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

ca. 490 – 1310 Patientinnen und 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: 14. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer eine Patientenkarte zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	79 613,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Für die vorliegende Nutzenbewertung stellen Paclitaxel und Docetaxel im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignete Komparatoren dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	79 613,87 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

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	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juli 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken