

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf (Melanom, adjuvante Therapie))

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. September 2021 (BAnz AT 21.10.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 21. Februar 2019 (BAnz AT 29.04.2019 B2) werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 01. Juli 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[...] zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 16. September 2021
In Kraft getreten am: 16. September 2021
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Juli 2018):

OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab (nur für Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Morbidität	↑	Vorteil bei Rezidiven und rezidivfreiem Überleben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Nebenwirkungen	↓	Nachteil bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE
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		

Adjustierter indirekter Vergleich

Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten über den Brückenkomparator Ipilimumab

Studie CA209-238: Nivolumab vs. Ipilimumab; doppelblinde RCT

Studie CA184-029: Ipilimumab vs. Placebo²; doppelblinde RCT

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-39) und dem Addendum (A21-39) sofern nicht anders indiziert.

² Die in der Studie CA184-029 durchgeführte Nachsorgestrategie wird als hinreichende Annäherung an die Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	368	n. e. 85 (23,1)	367	n. e. 89 (24,3)	0,93 [0,69; 1,25] 0,634
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	378	59,14 [48,39; n. e.] 189 (50,0)	377	n. e. [79,41; n. e.] 144 (38,2)	1,39 [1,12; 1,72] 0,003
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					_c

Morbidität

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidive					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
Rezidivrate	368	166 (45,1)	367	205 (55,9)	0,81 [0,70; 0,93] k. A.
Lokales Rezidiv	368	32 (8,7)	367	42 (11,4)	-
Regionales Rezidiv	368	33 (9,0)	367	39 (10,6)	-

(Fortsetzung)

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Fernmetastase	368	97 (26,4)	367	111 (30,2)	-
Tod	368	3 (0,8)	367	11 (3,0)	-
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
Rezidivrate	378	274 (72,5)	377	227 (60,2)	1,20 [1,09; 1,33] k. A.
Lokales Rezidiv	378	10 (2,6)	377	13 (3,4)	-
in-transit Metastasen	378	28 (7,4)	377	23 (6,1)	-
Regionales Rezidiv	378	57 (15,1)	377	39 (10,3)	-
Fernmetastase	378	170 (45,0)	377	136 (36,1)	-
Tod	378	9 (2,4)	377	16 (4,2)	-
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					0,67 [0,56; 0,80] < 0,001
Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
Rezidivfreies Überleben	368	52,37 [43,96; n. e.]	367	26,87 [17,08; 38,01]	0,71 [0,58; 0,87] < 0,001

(Fortsetzung)

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
Rezidivfreies Überleben	378	11,63 [10,32; 16,20]	377	21,19 [16,46; 28,12]	1,33 [1,12; 1,59] 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					0,53 [0,41; 0,70] < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		Keine verwertbaren Daten			
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		Keine verwertbaren Daten			

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)	Keine verwertbaren Daten
---------------------------------	--------------------------

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE, ergänzend dargestellt)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	367	0,49 [0,43; 0,56] 360 (98,1)	367	0,33 [0,26; 0,39] 362 (98,6)	-
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	377	0,82 [0,72; 1,05] 334 (88,6)	373	0,26 [0,26; 0,36] 366 (98,1)	-

(Fortsetzung)

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	367	n. e. 75 (20,4)	367	n. e. [6,44; n. e.] 172 (46,9)	0,31 [0,23; 0,40] < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	377	n. e. 80 (21,2)	373	9,69 [4,21; 21,22] 200 (53,6)	0,28 [0,22; 0,36] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					1,10 [0,75; 1,60] 0,633
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	367	n. e. 111 (30,2)	367	3,25 [2,76; 4,80] 228 (62,1)	0,30 [0,24; 0,38] < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	377	n. e. [38,60; n. e.] 96 (25,5)	373	8,08 [3,29; 14,52] 204 (54,7)	0,33 [0,26; 0,42] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich ^b : Nivolumab vs. Placebo					0,93 [0,66; 1,29] 0,646

(Fortsetzung)

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Abbruch wegen UEs					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	367	n. e. 43 (11,7)	367	n. e. [7,85; n. e.] 173 (47,1)	0,18 [0,13; 0,25] < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	377	n. e. 22 (5,8)	373	17,97 [8,31; 28,78] 184 (49,3)	0,09 [0,05; 0,13] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					2,07 [1,19; 3,62] 0,010
Immunvermittelte UEs		Keine verwertbaren Daten			
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b indirekter Vergleich nach Bucher ^c Es liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor ^d Keine Darstellung von Effektschätzungen aufgrund nicht ausreichender Ergebnissicherheit Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; k.A. = keine Angaben; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus					

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

Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

ca. 3450 bis 4340 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: 28. Mai 2021):

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 Patientinnen und Patienten mit Melanomen erfahrene Fachärztin bzw. Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztin/Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	79 308,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	103 144,32 €
Dabrafenib + Trametinib	
Dabrafenib	70 930,94 €
Trametinib	53 114,44 €
Gesamt	124 045,37 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2021)

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	13 - 26	923 € - 1 846 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	9 - 18	639 € - 1 278 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken