

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des
Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs,
vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 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 6. Januar 2022 (BAnz AT 09.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 20. Januar 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Beschluss vom: 17. Februar 2022

In Kraft getreten am: 17. Februar 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juli 2021):

Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	↑↑	Vorteil bei den Rezidiven.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil im Abbruch wegen UE und im Detail Nachteile bei spezifischen 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		

Studie CA209-577: Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)

Studiendesign: RCT, randomisiert, doppelblind

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab		Placebo („Beobachtendes Abwarten“)		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben	Es liegen keine Daten vor.				

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-108) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Rezidive					
Rezidivrate ^b	532	– 268 (50,4)	262	– 171 (65,3)	RR: 0,77 [0,69; 0,87] ^c < 0,001 ^d
Lokalrezidiv	532	– 36 (6,8)	262	– 23 (8,8)	–
Regionäres Rezidiv	532	– 34 (6,4)	262	– 25 (9,5)	–
Fernmetastasen	532	– 169 (31,8)	262	– 113 (43,1)	–
Tod ohne Rezidiv	532	– 29 (5,5)	262	– 10 (3,8)	–
Krankheitsfreies Überleben ^b	532	22,41 [16,95; 33,64] 268 (50,4)	262	10,35 [8,31; 13,93] 171 (65,3)	0,67 [0,55; 0,81] < 0,001 AD=12,06 Monate
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung)					
≥ 7 Punkte	532	39,10 [34,46; n. b.] 135 (25,4)	262	n. e. [32,62; n. b.] 62 (23,7)	1,03 [0,76; 1,40] 0,838
≥ 10 Punkte	532	39,10 [34,46; n. b.] 122 (22,9)	262	n. e. [32,62; n. b.] 56 (21,4)	1,05 [0,76; 1,45] 0,762
≥ 15 Punkte	532	39,10 [36,47; n. b.] 85 (16,0)	262	n. e. [35,61; n. b.] 37 (14,1)	1,11 [0,75; 1,64] 0,607 ^e

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung					
FACT-E Gesamtscore 15 % der Skalenspannweite	532	n. e. [n. b.; n. b.] 38 (7,1)	262	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (7,6)	0,98 [0,57; 1,68] 0,933 ^e

EWB (ergänzend dargestellt)	532	16,95 [16,13; n. b.] 84 (15,8)	262	n. e. [15,74; n. b.] 36 (13,7)	1,22 [0,82; 1,81]
SWB (ergänzend dargestellt)	532	n. e. [n. b.; n. b.] 64 (12,0)	262	n. e. [15,70; n. b.] 32 (12,2)	0,98 [0,64; 1,52]
PWB (ergänzend dargestellt)	532	n. e. [15,90; n. b.] 80 (15,0)	262	n. e. [15,74; n. b.] 39 (14,9)	1,07 [0,73; 1,57]
FWB (ergänzend dargestellt)	532	16,43 [16,13; n. b.] 81 (15,2)	262	n. e. [16,13; n. b.] 36 (13,7)	1,09 [0,73; 1,62]
ECS (ergänzend dargestellt)	k. A. ^f				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab		Placebo („Beobachtendes Abwarten“)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	532	511 (96,1)	260	241 (92,7)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	532	173 (32,5)	260	81 (31,2)	0,99 [0,82; 1,21] 0,961
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	532	214 (40,2)	260	94 (36,2)	1,04 [0,87; 1,23] 0,736
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	532	73 (13,7)	260	15 (5,8)	2,38 [1,39; 4,06] < 0,001

Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	532	375 (70,5)	260	142 (54,6)	–
Immunvermittelte SUEs	532	34 (6,4)	260	8 (3,1)	2,08 [0,98; 4,42] 0,052
Immunvermittelte schwere UEs	532	48 (9,0)	260	14 (5,4)	1,68 [0,94; 2,98] 0,078
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)	532	40 (7,5)	260	8 (3,1)	2,44 [1,16; 5,14] 0,014
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	532	17 (3,2)	260	2 (0,8)	4,15 [0,97; 17,85] 0,037
<p>a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung b Es werden die Daten des 2. Datenschnittes (18.02.2021) herangezogen c basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv \geq ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) gemäß IRT d Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode]) e p-Wert aus Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt/nicht auswertbar), Pathologischer Lymphknoten-Status (positiv \geq ypN1], negativ [ypN0]) und Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) mit dem Baseline-Wert als Kovariate f Der pU legt für diese Subskala keine Auswertungen zur 2. Folgevisite vor g Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, [CSZ-Methode]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECS = Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala (Esophageal Cancer Subscale); EWB = Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being); FACT-E = Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; FWB = Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being); HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; PWB = Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being); SOC = Systemorganklasse; SWB = Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

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

ca. 590 - 860 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: 2. Februar 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

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. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten ² / Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	
Initiale Behandlung (Woche 1-16)	23 361,76 €
Folgebehandlung (ab Woche 17)	52 563,96 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	75 925,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

² Zur Wahrung der Konsistenz zu Altverfahren mit Nivolumab wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in Initiale und Folgebehandlung unterschieden.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Nivolumab (Initiale Behandlung im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,0	568 €
Nivolumab (Initiale Behandlung im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4,0	284 €
Nivolumab (Folgebehandlung im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	9,0	639 €
Gesamt					923 € - 1 207 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2024 befristet.

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

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken