

# 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:

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression  $\geq 1$  %, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie)

Vom 20. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 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. Oktober 2022 (BAnz AT 22.11.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 20. Oktober 2022 zu dem Anwendungsgebiet „...als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Nivolumab**

Beschluss vom: 20. Oktober 2022  
In Kraft getreten am: 20. Oktober 2022  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. April 2022):**

Opdivo ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen indiziert.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  %; Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail Vorteile in 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 CheckMate 648: Nivolumab + Ipilimumab vs. **Nivolumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil vs. Cisplatin + 5-Fluorouracil**

Studiendesign: RCT, offen, laufend, dreiarmlig

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Datenschnitt: 23.08.2021

### Mortalität

Endpunkt	Nivolumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Cisplatin + 5-Fluorouracil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	158	15,05 [11,9; 18,6] 118 (74,7)	157	9,07 [7,7; 10,0] 130 (82,8)	0,59 [0,46; 0,76] < 0,001 AD = + 5,98 Monate

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-54) und dem Addendum (A22-98), sofern nicht anders indiziert.

**Morbidität**

Endpunkt	Nivolumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Cisplatin + 5-Fluorouracil		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 <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c</sup></b>					
	158	6,83 [5,65; 8,28] 143 (90,5)	157	4,44 [2,96; 5,78] 143 (91,1)	0,68 [0,53; 0,85] 0,0009 AD = + 2,39 Monate
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung<sup>d</sup></b>					
≥ 15 Punkte	155	11,43 [7,6; 18,27] 65 (41,9)	143	8,25 [5,0; 12,9] 59 (41,3)	0,72 [0,50; 1,04] 0,165

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Nivolumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Cisplatin + 5-Fluorouracil		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
<b>FACT-E - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b>					
≥ 27 Punkte <sup>e</sup>	152	n. e. 38 (25,0)	140	n. e. [8,5; n. b.] 36 (25,7)	0,72 [0,45; 1,14] 0,202
FACT-G <sup>f</sup> (ergänzend dargestellt)	153	n. e. [12,6; n. b.] 47 (30,7)	140	15,67 [8,5; n. b.] 40 (28,6)	0,78 [0,50; 1,20] 0,227
PWB (körper- liches Wohl- befinden) <sup>f</sup>	155	6,97 [4,0; 7,7] 86 (55,5)	141	4,30 [2,8; 5,7] 73 (51,8)	0,85 [0,62; 1,17] 0,252

(Fortsetzung)

SWB (soziales Wohlbefinden) <sup>f</sup>	155	16,8 [10,7; n. b.] 55 (35,5)	141	9,63 [6,7; n. b.] 47 (33,3)	0,67 [0,44; 1,00] 0,190
EWB (emotionales Wohlbefinden) <sup>f</sup>	154	20,76 [7,0; n. b.] 62 (40,3)	141	13,60 [9,0; n. b.] 43 (30,5)	1,16 [0,78; 1,72] 0,628
FWB (funktionales Wohlbefinden) <sup>f</sup>	153	7,72 [5,6; 12,6] 74 (48,4)	140	9,53 [4,2; 15,7] 60 (42,9)	0,82 [0,58; 1,17] 0,548
ECS <sup>f</sup> (ergänzend dargestellt)	154	32,26 [19,8; n. b.] 44 (28,6)	142	14,42 [7,1; 20,5] 51 (35,9)	0,49 [0,32; 0,75] 0,003

**Nebenwirkungen**

Endpunkt	Nivolumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil		Cisplatin + 5-Fluorouracil		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 <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)<sup>g</sup></b>					
	155	0,10 [0,07; 0,1] 155 (100,0)	145	0,10 [0,07; 0,1] 144 (99,3)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>g</sup></b>					
	155	6,05 [4,3; 8,0] 98 (63,2)	145	6,41 [4,4; 8,2] 77 (53,1)	0,94 [0,69; 1,27] 0,678
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>g</sup></b>					
	155	2,79 [1,9; 3,7] 122 (78,7)	145	2,99 [2,0; 3,8] 108 (74,5)	0,92 [0,71; 1,20] 0,534

(Fortsetzung)

<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>g,h</sup></b>					
	155	9,43 [7,1; 15,2] 71 (45,8)	145	14,23 [10,1; n.b.] 31,0 (21,4)	1,74 [1,13; 2,67] 0,011 AD = - 4,80 Monate
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
immunvermittelte UE (ergänzend dargestellt) <sup>i</sup>					
	155	1,41 [1,1; 2,3] 121 (78,1)	145	5,55 [3,7; 6,4] 79 (54,5)	-
immunvermittelte SUE <sup>i</sup>					
	155	n. e. 20 (12,9)	145	n. e. 7 (4,8)	2,11 [0,88; 5,07] 0,088
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) <sup>i</sup>					
	155	n. e. 28 (18,1)	145	n. e. 11 (7,6)	1,92 [0,94; 3,90] 0,067
weitere spezifische UE					
Erbrechen (PT, schwere UE, (CTCAE-Grad $\geq 3$ ))	155	n. e. 2 (1,3)	145	n. e. 8 (5,5)	0,2 [0,04; 0,95] 0,025
Pneumonie (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	155	n. e. 7 (4,5)	145	n. e. 11 (7,6)	0,38 [0,14; 1,03] 0,048 <sup>j</sup>
<p>a. Hazard Ratio und Konfidenzintervall aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl der Organe mit Metastasen (<math>\leq 1</math>, <math>\geq 2</math>) gemäß IRT</p> <p>b. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>c. Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 45) vom 29. April 2022</p> <p>d. Eine Abnahme des Scores für die EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite EQ-5D VAS: 0 bis 10).</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores für den FACT-E um <math>\geq 27</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 176).</p> <p>f. Dargestellt ist ein Abnahme des Scores FACT-G um <math>\geq 17</math> Punkte, der Scores PWB, SWB, FWB und FACT-G7 um <math>\geq 5</math> Punkte, des Scores EWB um <math>\geq 4</math> Punkte und des Scores ECS um <math>\geq 11</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite FATC-G: 0 bis 108; PWB, SWB, FWB, FACT-G7: 0 bis 28; EWB: 0 bis 24; ECS: 0 bis 68).</p> <p>g. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht-spezifizierte Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])“</p> <p>h. Abbruch mindestens 1 Komponente</p> <p>i. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten, spezifischen MedDRA PT-Sammlung („select-UE“)</p> <p>j. Diskrepanz zwischen p-Wert und Konfidenzintervall aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-E = Functional Assessment of Cancer</p>					

Therapy – Esophageal; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

ca. 920 – 1 580 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: 29. September 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologievereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer 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

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ; Erstlinientherapie

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab in Kombination mit Cisplatin + 5-Fluorouracil	
Nivolumab	75 925,72 € - 76 217,74 €
Cisplatin	1 706,51 € - 2 284,10 €
5-Fluorouracil	1 878,50 € - 2 514,30 €
Gesamt	79 510,73 € - 81 016,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	242,72 € - 416,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil	
Cisplatin	1 706,51 € - 2 284,10 €
5-Fluorouracil	1 878,50 € - 2 514,30 €
Gesamt	3 585,01 € - 4 798,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	242,72 € - 416,67 €

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

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab in Kombination mit Cisplatin + 5-Fluorouracil					
Nivolumab (Zyklus alle 14 Tage)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer	71 €	1	13	923,00 €

(Zyklus alle 28 Tage)	parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern				
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13 - 17,4	1 053,00 € - 1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	65 - 87	5 265,00 € - 7 047,40 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</b>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13 - 17,4	1 053,00 € - 1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	65 - 87	5 265,00 € - 7 047,40 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2022 in Kraft.**

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 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken