

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 ≥ 1 %, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)

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 11.11.2022 B3) 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 „... 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 ≥ 1 % bei Erwachsenen 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 Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 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 ≥ 1 %; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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 SUE. Im Detail Vorteile und Nachteile 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 + Ipilimumab		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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	158	13,70 [11,2; 17,4] 119 (75,3)	157	9,07 [7,7; 10,0] 130 (82,8)	0,63 [0,49; 0,82] < 0,001 AD = + 4,63 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-55) und dem Addendum (A22-99), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
	158	4,02 [2,66; 4,93] 138 (87,3)	157	4,44 [2,96; 5,78] 143 (91,1)	0,85 [0,67; 1,09] 0,1909
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung^d					
≥ 15 Punkte	154	6,24 [3,8; 25,1] 70 (45,5)	143	8,25 [5,0; 12,9] 59 (41,3)	0,93 [0,65; 1,32] 0,768

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b
FACT-E (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)					
≥ 27 Punkte ^e	156	25,07 [12,5; n. b.] 51 (32,7)	140	n. e. [8,5; n. b.] 36 (25,7)	1,11 [0,72; 1,71] 0,401
FACT-G ^f (ergänzend dargestellt)	156	13,60 [8,7; n. b.] 60 (38,5)	140	15,67 [8,5; n. b.] 40 (28,6)	1,05 [0,70; 1,59] 0,434

(Fortsetzung)

PWB (körperliches Wohlbefinden) ^f	156	7,03 [5,5; 11,2] 77 (49,4)	141	4,30 [2,8; 5,7] 73 (51,8)	0,64 [0,46; 0,90] 0,019 AD = + 2,73 Monate
SWB (soziales Wohlbefinden) ^f	156	9,72 [5,7; n. b.] 58 (37,2)	141	9,63 [6,7; n. b.] 47 (33,3)	0,89 [0,60; 1,32] 0,902
EWB (emotionales Wohlbefinden) ^f	156	16,39 [8,3; n. b.] 54 (34,6)	141	13,60 [9,0; n. b.] 43 (30,5)	0,90 [0,60; 1,36] 0,740
FWB (funktionales Wohlbefinden) ^f	156	4,24 [2,8; 12,5] 79 (50,6)	140	9,53 [4,2; 15,7] 60 (42,9)	1,00 [0,71; 1,41] 0,431
ECS ^f (ergänzend dargestellt)	156	32,69 [11,2; n. b.] 55 (35,3)	142	14,42 [7,1; 20,5] 51 (35,9)	0,87 [0,59; 1,28] 0,528

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^g					
	158	0,39 [0,3; 0,5] 157 (99,4)	145	0,10 [0,07; 0,1] 144 (99,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^g					
	158	2,92 [2,0; 3,9] 115 (72,8)	145	6,41 [4,4; 8,2] 77 (53,1)	1,42 [1,06; 1,90] 0,020 AD = - 3,5 Monate

(Fortsetzung)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^g					
	158	3,25 [2,3; 3,9] 122 (77,2)	145	2,99 [2,0; 3,8] 108 (74,5)	0,85 [0,65; 1,11] 0,277

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^{g,h}					
	158	21,19 [12,5; n.b.] 48 (30,4)	145	14,23 [10,1; n.b.] 31,0 (21,4)	1,17 [0,74; 1,87] 0,500
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte UE (ergänzend dargestellt) ⁱ					
	158	1,41 [1,0; 1,6] 122 (77,2)	145	5,55 [3,7; 6,4] 79 (54,5)	-
immunvermittelte SUE ⁱ					
	158	n. e. [23,1; n.b.] 37 (23,4)	145	n. e. 7 (4,8)	4,82 [2,13; 10,92] < 0,001
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ⁱ					
	158	n. e. [14,6; n.b.] 40 (25,3)	145	n. e. 11 (7,6)	3,41 [1,74; 6,69] < 0,001
weitere spezifische UE					
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	158	2,23 [1,6; 3,5] 123 (77,8)	145	0,20 [0,1; 0,2] 132 (91,0)	0,37 [0,28; 0,48] < 0,001 AD = + 2,03 Monate
Schleimhaut- entzündung	158	n. e. 1 (0,6)	145	n. e. 19 (13,1)	- ^j < 0,001
Alopezie	158	n. e. 8 (5,1)	145	n. e. 21 (14,5)	0,23 [0,09; 0,58] < 0,001
Schluckauf	158	n. e. 8 (5,1)	145	n. e. 30 (20,7)	0,23 [0,10; 0,49] < 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	158	n. e. 12,0 (7,6)	145	n. e. 30 (20,7)	0,32 [0,16; 0,62] < 0,001
Erbrechen (SUE)	158	n. e. 3,0 (1,9)	145	n. e. 9,0 (6,2)	0,25 [0,07; 0,96] 0,030
Anämie (schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3)	158	n. e. 16,0 (10,1)	145	n. e. 26,0 (17,9)	0,49 [0,25; 0,93] 0,027
Neutrophilen- zahl erniedrigt (schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3)	158	n. e. 4,0 (2,5)	145	n. e. 13,0 (9,0)	0,24 [0,08; 0,746] 0,008

Erkrankungen des Nervensystems (schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3)	158	n. e. 3,0 (1,9)	145	n. e. 8,0 (5,5)	0,28 [0,08; 1,08] 0,0496 ^k
<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 (≤ 1, ≥ 2) 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 4T) vom 29. April 2022</p> <p>d. Eine Abnahme des Scores für die EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores für den FACT-E um ≥ 27 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 176)</p> <p>f. Dargestellt ist eine Abnahme des Scores FACT-G um ≥ 17 Punkte, der Scores PWB, SWB, FWB und FACT-G7 um ≥ 5 Punkte, des Scores EWB um ≥ 4 Punkte und des Scores ECS um ≥ 11 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite FACT-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. Keine Darstellung von Effektschätzung und Konfidenzintervall, da nicht informativ</p> <p>k. 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; ECS = Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala; EWB = emotionales Wohlbefinden; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-E = Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-G7 = Functional Assessment of Cancer Therapy – General 7-item Version; FWB = funktionales Wohlbefinden; 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; PWB = körperliches Wohlbefinden; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SWB = soziales Wohlbefinden; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

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

ca. 920 – 1580 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

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 Onkologie-Vereinbarung 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 ≥ 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 Ipilimumab	
Nivolumab	76 217,74 €
Ipilimumab	57 271,23 €
Gesamt	133 488,97 €
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-Tabax: 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 Ipilimumab					
Nivolumab (Zyklus alle 2 Wochen)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Nivolumab (Zyklus alle 3 Wochen)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Ipilimumab (Zyklus alle 6 Wochen)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil					
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 € - 7 047,00 €

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 veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken