

Tragende Gründe

zum 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: Melanom, Jugendliche
≥ 12 bis 18 Jahre, Monotherapie oder Kombination mit
Ipilimumab)

Vom 21. Dezember 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) wurde am Datum erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 31. Mai 2023 hat Nivolumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. Juni 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Melanom bei Jugendlichen ab 12 Jahren“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation

Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.12.2023):

- a) Nivolumab ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.
- b) Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- a) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie:

- Pembrolizumab (Monotherapie)

- b) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

- Pembrolizumab (Monotherapie)
oder
- Nivolumab (Monotherapie)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Nivolumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist Ipilimumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms Arzneimittel mit den Wirkstoffen Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Dacarbazin und Lomustin zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten, deren Melanom eine BRAF-V600-Mutation aufweist, sind zudem die Kombinationstherapien aus Encorafenib und Binimetinib, Cobimetinib und Vemurafenib, Dabrafenib und Trametinib sowie die Monotherapien Dabrafenib, Trametinib und Vemurafenib zugelassen.

- zu 2. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung daher nicht in Betracht.

- zu 3. Für Jugendliche ab 12 Jahren in der Indikation fortgeschrittenes Melanom liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023
- Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2018

Für Erwachsene in der Indikation fortgeschrittenes Melanom liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014
- Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Dabrafenib: Beschlüsse vom 17. März 2016 und 16. Juni 2016 (3. April 2014)
- Trametinib: Beschluss vom 17. März 2016

- Ipilimumab: Beschlüsse vom 7. April 2016 (2. August 2012), 7. April 2016 (5. Juni 2014), 2. August 2018 und 20. Dezember 2018
- Cobimetinib: Beschluss vom 2. Juni 2016
- Nivolumab: Beschlüsse vom 15. Dezember 2016 (7. Januar 2016), 15. Dezember 2016, 7. Dezember 2017 und vom 20. Dezember 2018
- Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Encorafenib: Beschluss vom 22. März 2019
- Binimetinib: Beschluss vom 22. März 2019

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Zu Behandlungsoptionen konkret für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren ist kaum Evidenz vorhanden. Aus den vorliegenden Leitlinien zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms gehen keine diesbezüglichen Empfehlungen hervor.

Für Jugendliche ab 12 Jahren sind die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab als Monotherapie, der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab als Monotherapie und die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab zugelassen.

Aus der Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie liegt eine schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor. In der gemeinsamen schriftlichen Äußerung werden für das fortgeschrittene Melanom bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren verschiedene systemische Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom BRAF-V600-Mutationstatus genannt. Beim fortgeschrittenen Melanom ohne Nachweis einer BRAF-V600-Mutation wird eine Therapie mit PD-1 Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder in der Kombination mit einem CTLA4-Inhibitor empfohlen. Bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation besteht zusätzlich zu den genannten Immuncheckpoint-Inhibitoren die Option einer oralen BRAF-/MEK-Kombinationstherapie.

Zudem haben die oben genannten wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in einer weiteren gemeinsamen schriftlichen Äußerung zur Frage der

Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation konstatiert, dass es bisher keinen eigenen Standard für Kinder und Jugendliche gibt. Die Therapie orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen.²

Vor dem Hintergrund, dass sich die Therapieempfehlungen für Jugendliche ab 12 Jahren an den Erwachsenen orientieren, werden für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch die Behandlungsoptionen für Erwachsene betrachtet.

Hinsichtlich der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom geht aus den vorliegenden Leitlinien eine starke Empfehlung für eine Therapie mit einem PD-1-Antikörper hervor. Die Monotherapie mit Ipilimumab hat dagegen bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen aufgrund der Unterlegenheit gegenüber PD-1-Antikörpern an Stellenwert verloren und wird nicht mehr empfohlen.

Die Therapieempfehlungen für Erwachsene in den Leitlinien umfassen auch die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab. In der Nutzenbewertung wurde für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab allerdings im Vergleich zu Nivolumab (als Monotherapie) für nicht-vorbehandelte Erwachsene mit BRAF-V600-Wildyp-Tumor ein geringerer Nutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Dezember 2018).

Für Erwachsene mit einer BRAF-V600-Mutation steht zudem eine spezifische Behandlung mit BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren zur Verfügung, wobei die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor aufgrund der Überlegenheit gegenüber einem BRAF-Inhibitor als Monotherapie den aktuellen Standard darstellt. Diesbezüglich sind zur Behandlung von Erwachsenen die Kombinationen Dabrafenib und Trametinib, Cobimetinib und Vemurafenib sowie Encorafenib und Binimetinib zugelassen.

Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien stellen PD-1-Antikörper und BRAF-/MEK-Inhibitoren für Erwachsene mit BRAF-V600-Mutation gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar. In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF-/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vorliegen.

Von den voranstehend genannten Behandlungsoptionen für Erwachsene sind die BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren nicht zugelassen. Hinsichtlich einer ausnahmsweisen Bestimmung von BRAF-/MEK-Inhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für Jugendliche ab 12 Jahren wäre gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AMNutzenV eine Voraussetzung, dass die BRAF-/MEK-Inhibitoren nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln (Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab) regelhaft vorzuziehen wären. Dies lässt sich, auch unter Berücksichtigung der Evidenz zu Erwachsenen, nicht feststellen.

² Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis < 18 Jahre); Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5974/2022-08-01-Information-zVT-Pembrolizumab-D-847.pdf>

Hinsichtlich der für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassenen Arzneimittel wurde für Pembrolizumab als Monotherapie sowie für Ipilimumab als Monotherapie in der Nutzenbewertung bei Jugendlichen ab 12 Jahren durch den G-BA kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, da jeweils keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt wurden (Beschluss vom 19. Januar 2023 bzw. Beschluss vom 2. August 2018). Nivolumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden erst vor kurzem im Mai 2023 zugelassen und stellen die zu bewertenden Arzneimittel in der vorliegenden Nutzenbewertung dar.

Unter Berücksichtigung der Evidenz zu den voranstehend genannten Behandlungsoptionen in der Behandlung bei Erwachsenen zusammen mit der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie, nach der kein eigener Standard für Kinder und Jugendliche bestehe und sich die Therapie dieser wenigen Patientinnen und Patienten an der Therapie der Erwachsenen orientiere, sieht es der G-BA als sachgerecht an a) neben Pembrolizumab als Monotherapie auch Nivolumab als Monotherapie bereits zu diesem frühen Zeitpunkt als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht zu ziehen, b) Ipilimumab als Monotherapie sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab trotz vorhandener Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufzunehmen.

Somit wird für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab (Monotherapie) eine Therapie mit Pembrolizumab (Monotherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird eine Therapie mit Pembrolizumab (Monotherapie) oder Nivolumab (Monotherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab (Monotherapie) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

- Pembrolizumab

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.

Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.

Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.

In Anbetracht dessen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung zu Anwendungsgebiet a) Nivolumab (Monotherapie) oder Anwendungsgebiet b) Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab wie folgt bewertet:

a) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom konnte der pharmazeutische Unternehmer keine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren.

Des Weiteren konnte keine für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante klinische Studie identifiziert werden und somit auch kein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden.

Zur Bewertung des Zusatznutzens verweist der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsdossier auf einen Einzelfallbericht der zulassungsbegründenden, einarmigen, offenen Multikohorten-Phase I/II-Studie CA209-070, legt diesen aber aus Datenschutzgründen nicht vor.

Wenn für die Nutzenbewertung bei Jugendlichen keine geeigneten Daten vorliegen, sollte ein sogenannter Evidenztransfer, eine Datenübertragung von der Erwachsenenpopulation auf Jugendliche ab 12 Jahren, geprüft werden. Der pharmazeutische Unternehmer stuft im Dossier einen Evidenztransfer als nicht durchführbar ein, da keine klinischen Studien mit Jugendlichen im Anwendungsgebiet vorliegen und somit auch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, anhand derer eine Übertragbarkeit von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche möglich wäre.

Somit wurden für die Behandlung des fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab (Monotherapie) oder von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Insgesamt kann für Jugendliche ab 12 Jahren kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab:

„Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.“

Vorliegend wird Nivolumab ausschließlich zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren bewertet.

Dabei wurde das Anwendungsgebiet hinsichtlich der Monotherapie und der Kombinationstherapie differenziert:

- a) Nivolumab ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.
- b) Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Anwendungsgebiet a)

- a) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab (Monotherapie) wurde vom G-BA der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab als Monotherapie bestimmt.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch ein Evidenztransfer von der Erwachsenenpopulation auf Jugendliche ab 12 Jahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als nicht durchführbar eingestuft. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Anwendungsgebiet b)

- b) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden vom G-BA die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab (Monotherapie) oder Pembrolizumab (Monotherapie) bestimmt.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch ein Evidenztransfer von der Erwachsenenpopulation auf Jugendliche ab 12 Jahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als nicht durchführbar eingestuft. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Zur Abschätzung der möglichen Patientenzahl verweist der pharmazeutische Unternehmer auf die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im gleichen Anwendungsgebiet. Auf dieser Grundlage gibt der pharmazeutische Unternehmer eine Anzahl von ein bis vier Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen, weil die prognostizierte Fallzahl für die Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab als zu gering eingeschätzt wird.

2.3 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: 8. Dezember 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Melanom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin

mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab Monotherapie				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Initiale Behandlung (Kombinationsphase Nivolumab + Ipilimumab)				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Folgebehandlung (Monotherapiephase mit Nivolumab)				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage Zyklus	20,1	1	20,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	9,3	1	9,3
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Dosierung von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg pro kg Körpergewicht, maximal jedoch 200 mg alle 21 Tage.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb eine Spanne zwischen 47,1 kg für 12-Jährige und 67,0 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen³.

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab als Monotherapie					
Nivolumab	Jugendliche < 50 kg KG:				
	3 mg/kg KG = 141,3 mg	141,3 mg	1 x 40 mg + 1 x 120 mg	26,1	26,1 x 40 mg + 26,1 x 120 mg
	Jugendliche ≥ 50 kg KG				
	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
	oder				
	Jugendliche < 50 kg KG:				
	6 mg/kg KG = 282,6 mg	282,6 mg	3 x 100 mg	13,0	39,0 x 100 mg
	Jugendliche ≥ 50 kg KG				
480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13,0	52,0 x 120 mg	
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Initiale Behandlung					
Nivolumab	1 mg/kg KG = 47,1 mg – 1 mg/kg KG = 67 mg	47,1 mg – 67 mg	2 x 40 mg	4	8 x 40 mg
Ipilimumab	3 mg/kg KG = 141,3 mg – 3 mg/kg KG = 201 mg	141,3 mg – 201 mg	3 x 50 mg – 1 x 200 mg + 1 x 50 mg	4	12 x 50 mg – 4 x 200 mg + 4 x 50 mg
Folgebehandlung					
	Jugendliche < 50 kg KG:				
	3 mg/kg KG	141,3 mg	1 x 40 mg +	20,1	20,1 x 40 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahres- durch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Nivolumab	= 141,3 mg		1 x 120 mg		20,1 x 120 mg
	Jugendliche ≥ 50 kg KG				
	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	20,1	40,2 x 120 mg
	oder				
	Jugendliche < 50 kg KG:				
	6 mg/kg KG = 282,6 mg	282,6 mg	3 x 100 mg	9,3	27,9 x 100 mg
	Jugendliche ≥ 50 kg KG				
480 mg	480 mg	4 x 120 mg	9,3	37,2 x 120 mg	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	2 mg/kg KG = 94,2 mg –	94,2 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
	2 mg/kg KG = 134 mg	134 mg	2 x 100 mg		- 34,8 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 40 mg	1 IFK	523,40 €	2,00 €	48,60 €	472,80 €
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 291,52 €	2,00 €	121,51 €	1 168,01 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	145,81 €	1 399,15 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	2,00 €	335,96 €	3 151,27 €
Ipilimumab 200 mg	1 IFK	13 783,97 €	2,00 €	1 343,85 €	12 438,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	285,60 €	2 687,22 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall,

dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

- a) Nivolumab ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Nivolumab (Opdivo); Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 31. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Juni 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	1. November 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. November 2023 6. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken