

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: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante
Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Vom 1. Februar 2024

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.....	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	16
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	17
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	17
2.4	Therapiekosten.....	17
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.....	27
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	30
4.	Verfahrensablauf.....	30

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 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. Juni 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 24. Juli 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: „Opdivo ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 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 Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.02.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur neoadjuvanten Behandlung:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
 - und
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und
- simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie.

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin.

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Nivolumab keine weiteren Arzneimittel zugelassen.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.

Für die frühen Tumorstadien (Stadium IIA und IIB), die das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst, sind die Empfehlungen in Bezug auf eine neoadjuvante Chemotherapie uneinheitlich und die Evidenz zur neoadjuvanten Therapie insgesamt limitiert. Zudem ergeben sich Hinweise darauf, dass in den frühen Tumorstadien der adjuvanten Chemotherapie insgesamt ein höherer Stellenwert beigemessen wird als der neoadjuvanten Chemotherapie, sofern eine (neo-)adjuvante Chemotherapie indiziert ist. Diesbezüglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie unter der Voraussetzung bestimmt, dass eine Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie vorliegt.

Darüber hinaus wird für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC in den Leitlinien sowie in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ und in der gemeinsamen schriftlichen Äußerung von vier medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie einhellig auf eine systemische neoadjuvante Chemotherapie abgestellt. In Bezug auf die Wirkstoffe der Chemotherapie gehen aus den Leitlinien allerdings kaum konkrete Empfehlungen hervor. In der schriftlichen Äußerung der AkdÄ und der Fachgesellschaften wird die Platin-basierte Kombinationschemotherapie als der Standard dargelegt. Dabei erfolgt die Auswahl der Wirkstoffe in Abhängigkeit von patientenindividuellen Kriterien, insbesondere in Bezug auf bestehende Komorbiditäten und der Tumorphistologie. Die Fachgesellschaften führen aus, dass die Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum durchgeführt wird. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gäbe es aber nicht. Als effektive Kombinationen werden die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt

Carboplatin weist ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Cisplatin auf. Vor dem Hintergrund des essentiellen Therapieziels, die Patientinnen und Patienten im Anschluss an die neoadjuvante Therapie zur Operation zu bringen um eine Tumor-Resektion durchzuführen, können aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin potentielle Risiken in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem

Allgemeinzustand vorliegen, welche die Durchführbarkeit der geplanten Operation betreffen. Dieser Sachverhalt wurde in der gemeinsamen Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften zur vorliegenden Nutzenbewertung dargelegt und diesbezüglich ausgeführt, dass daher auch Carboplatin regelhaft in der Versorgung eingesetzt wird.

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung stellt Carboplatin zum einen das Platinderivat der Wahl bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin dar. Zum anderen wird Carboplatin in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand der Vorzug gegenüber Cisplatin gegeben, sofern potentielle Risiken aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin in Bezug auf die Durchführbarkeit der Operation vorliegen.

In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Dies trifft insbesondere auf das Stadium IIIA zu, für das die systemische Chemotherapie als auch die simultane Strahlenchemotherapie gleichermaßen geeignete Optionen darstellen. Demgegenüber stellt bei Vorliegen eines Pancoast-Tumors die simultane Strahlenchemotherapie gemäß einhelliger Therapieempfehlungen in den Leitlinien die Therapie der ersten Wahl dar. Zudem kann die simultane Strahlenchemotherapie in ausgewählten Fällen bei fortgeschrittenen Tumorstadien, die als potentiell R0-resektabel eingestuft werden, als Option für die präoperative Therapie in Betracht kommen. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen.

Vor diesem Hintergrund wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie (unter Auswahl von entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) und simultaner Strahlenchemotherapie (mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin bestimmt.

Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für

die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. Insgesamt stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet, außer dem hier zu bewertenden Arzneimittel, keine anderen zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.

Auf Basis von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen^{1,2,3}, der Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sowie der schriftlichen Äußerung AkdÄ zur Frage der Vergleichstherapie gelten die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Daher ist es sachgerecht den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV.

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.

¹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

² Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356-1384.

³ Singh et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 2023; 41:4430-4432.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur neoadjuvanten Behandlung:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbinund
 - Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)

und

- simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Chemotherapie,

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.

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 neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch 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 Bestimmung der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte unter der Annahme, dass es sich bei Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin sowie Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel, jeweils für die neoadjuvante systemische Chemotherapie, und

Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin für die simultane Strahlenchemotherapie um Anwendungen handelt, die von der Zulassung für die jeweiligen Wirkstoffe umfasst seien. Diese Annahme basierte auf einer Auslegung der entsprechenden Fachinformationen zu den Wirkstoffen, wobei in den Fachinformationen eine Zulassung konkret für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC nicht angegeben war.

Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss wurde vom G-BA bei der zuständigen nationalen Zulassungsbehörde, dem BfArM, eine Auskunft zum Zulassungsstatus von Cisplatin in Kombination mit verschiedenen Drittgenerationszytostatika hinsichtlich der neoadjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC angefragt. Diesbezüglich wurde vom BfArM mitgeteilt, dass bislang keine Arzneimittel für diese Indikation zugelassen sind, auch nicht in Kombinationstherapie mit Cisplatin.⁴

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CheckMate 816 für die PD-L1-positive Teilpopulation ohne eine Einschränkung in Bezug auf die Vergleichstherapien der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 wurden vom IQWiG im Addendum zur Dossierbewertung ausgewertet. Diese waren zudem Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

⁴ BfArM. Informationen zur Zulassung von Cisplatin-Doubletten beim NSCLC. Antwortschreiben vom 19.01.2024.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 vorgelegt.

CheckMate 816 ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem und resezierbarem NSCLC im Stadium IB (Tumorgröße ≥ 4 cm), II oder IIIA (jeweils gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)), eingeschlossen.

Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Patientinnen und Patienten mit bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokation sowie mit vorangegangener Chemotherapie oder anderer Krebstherapie in einem frühen NSCLC-Stadium wurden von der Studie ausgeschlossen. Für einen Studieneinschluss musste eine Bestimmung der Tumorzell-PD-L1-Expression erfolgen.

Das Original-Studienprotokoll sah eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 in folgende 2 Behandlungsarme vor: Nivolumab + Ipilimumab (Arm A) vs. platinbasierte Chemotherapie (Arm B). Mit überarbeitetem Protokoll 02 vom 06.07.2017 wurde ein 3. Behandlungsarm eingeführt (Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie, Arm C) und eine Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 vorgenommen. Mit einer weiteren Protokollüberarbeitung 03 vom 21.09.2018 wurde dann die Randomisierung in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm gestoppt und nur noch in die beiden verbliebenen Arme im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Auswertungen umfassen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die zeitgleich in die Behandlungsarme B und C randomisiert wurden.

Insgesamt wurden nach Initiierung des Behandlungsarms Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (Arm C) 358 Patientinnen und Patienten zufällig den beiden Behandlungsarmen Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. platinbasierte Chemotherapie zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorzell-PD-L1-Expression (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Krankheitsstadium zu Studienbeginn (IB/II vs. IIIA) und Geschlecht (männlich vs. weiblich).

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier die Daten einer Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % (PD-L1-positive Population) vor. Diese Teilpopulation umfasst in beiden Armen jeweils 89 Patientinnen und Patienten.

Die Behandlungsoptionen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie im Interventionsarm waren Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom), Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) oder Carboplatin + Paclitaxel. Im Vergleichsarm hatte die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt zusätzlich zu den Optionen des Interventionsarm noch 2 weitere Therapieregime zur Auswahl: Cisplatin + Vinorelbin sowie

Cisplatin + Docetaxel. Das Chemotherapieregime aus Carboplatin + Paclitaxel wurde im Interventions- und Vergleichsarm erst mit dem überarbeiteten Protokoll 03 vom 21.09.2018 eingeführt und die Auswahl bedurfte keiner zusätzlichen Begründung durch die Prüferin bzw. den Prüfer. Des Weiteren konnten Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Cisplatin nicht geeignet war und die Gründe dafür dokumentiert wurden, Carboplatin anstelle von Cisplatin erhalten.

Die Behandlung erfolgte in der Studie CheckMate 816 bis zu 3 Zyklen je 3 Wochen oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers oder der Patientinnen und Patienten. Innerhalb von 6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Behandlung erfolgte bei Patientinnen und Patienten, die als operabel eingestuft wurden, eine operative Entfernung des Tumors. Eine anschließende optionale adjuvante Therapie, bestehend aus bis zu 4 Zyklen je 3 Wochen Chemotherapie und/oder Radiotherapie, lag im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers. Mögliche adjuvante Therapieregime entsprachen den Chemotherapieoptionen der neoadjuvanten Behandlung im Vergleichsarm

Die Studie wird in 111 Studienzentren in Asien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. Die Studie startete im März 2017 und ist derzeit noch laufend.

Primäre Endpunkte der Studie CheckMate 816 sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und die pathologische Komplettremission (pCR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

Für die Studie CheckMate 816 liegen 3 präspezifizierte Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt mit Datenbankschluss am 16.09.2020: Analyse der pCR
- 2. Datenschnitt mit Datenbankschluss am 20.10.2021: 1. Interimsanalyse zum EFS und Gesamtüberleben
- 3. Datenschnitt mit Datenbankschluss am 14.10.2022: 2. Interimsanalyse zum EFS und Gesamtüberleben

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts mit Datenbankschluss am 14.10.2022 zugrunde gelegt.

Limitationen der Studie CheckMate 816

Keine randomisierte Zuteilung der Chemotherapie-Komponenten

In der Studie CheckMate 816 erfolgte die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) durch die Prüferin / den Prüfer vor der Randomisierung. Die Auswahl der weiteren Chemotherapie-Komponente (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) durch die Prüferin / den Prüfer erfolgte jedoch erst nach Randomisierung. Somit konnte in der Studie keine randomisierte Zuteilung der Studienmedikation in Gänze erzielt werden. Zudem standen nur für den Vergleichsarm die Optionen Cisplatin + Vinorelbin sowie Cisplatin + Docetaxel zusätzlich zur Auswahl. Infolgedessen können auch keine validen Subgruppenanalysen durchgeführt werden, um potentiell unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit der weiteren Chemotherapie-Komponente untersuchen zu können.

Größe der Studienpopulation

Die vorliegende Teilpopulation (PD-L1-positive Population) umfasst 178 Patientinnen und Patienten mit jeweils 89 Patientinnen und Patienten aus den 2 Studienarmen. Angesichts eines heterogenen Patientenkollektivs und der unterschiedlichen Optionen für individuelle Therapieentscheidungen steht dem eine relative kleine Studien- bzw. Teilpopulation gegenüber.

Diesbezüglich wurde auch in der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften das relativ kleine untersuchte Patientenkollektiv angemerkt.

Anteil der Immuncheckpoint-Inhibitoren an den Folgetherapien

Eine systemische Folgetherapie erhielten im Beobachtungszeitraum der Studie im Interventionsarm 18 (20,2 %) und im Kontrollarm 36 (40,4 %) der Patientinnen und Patienten. Als systemische Folgetherapie kamen hauptsächlich Immuntherapien, zielgerichtete Therapien und Chemotherapien zur Anwendung. Diesbezüglich ist ein relativ geringer Anteil an Immuncheckpoint-Inhibitoren auffällig. Im Interventionsarm erhielten 3 und im Kontrollarm 21 Patientinnen und Patienten in der Folge einen Immuncheckpoint-Inhibitor, was einem Anteil von 16,7 % im Interventionsarm und 58,3 % im Kontrollarm in Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit systemischer Folgetherapie entspricht. Diesbezüglich wird auch in der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften angemerkt, dass die Rate der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm mit einer Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Rezidiv relativ niedrig erscheint. Immuncheckpoint-Inhibitoren zählen zum Therapiestandard in der Behandlung des fortgeschritten/metastasierten NSCLC.

R0-Resektionsrate

Laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier lag der Anteil der durchgeführten Operationen im Interventionsarm bei 84,3 % und im Kontrollarm bei 74,2 %. Der Anteil der erfolgreichen Operationen (R0-Resektion) betrug im Interventionsarm 76,4 % und im Kontrollarm 60,7 %. Vor dem Hintergrund des vorliegenden Anwendungsgebietes, das auf ein resezierbares nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom abstellt, erscheinen diese Raten an R0-Resektionen relativ niedrig. Diesbezüglich wird auch in der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften angemerkt, dass die Ergebnisse der Operation (R0-Rate) niedriger als in der deutschen Versorgung sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, der als deutlicher Vorteil gewertet wird. Der Median der Überlebenszeit war zum vorliegenden Datenschnitt in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Morbidität

Scheitern des kurativen Ansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.

Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird aus der Studie CheckMate 816 näherungsweise der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen.

Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Der Endpunkt EFS war im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie CheckMate 816 definiert als die Zeit seit Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Progression der Erkrankung, die eine Operation ausschließt, Progression oder Rezidiv nach Operation

(basierend auf einer verblindeten unabhängigen und zentralen Bewertung [BICR] oder Tod jeglicher Ursache.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine weitere Operationalisierung des Endpunkts EFS in einem eigens a priori für die frühe Nutzenbewertung erstellten SAP (AMNOG-SAP) vorgelegt. Dementsprechend war der Endpunkt EFS operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Progression der Erkrankung, unerwünschtes Ereignis oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt
- gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx)
- Rezidiv nach geglückter R0-Resektion
- Rezidiv bei Patientinnen und Patienten ohne Operation
- Tod jeglicher Ursache

Eine Progression der Erkrankung wurde nicht als Ereignis gewertet, wenn eine Operation noch stattfinden konnte.

Bezüglich der Endpunktkomponente „Progression der Erkrankung, unerwünschtes Ereignis oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt“ ist festzustellen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer im AMNOG-SAP zwar Beispiele für „jedes andere Ereignis“ wie Toxizität, Verschlechterung des Gesundheitszustands oder Ablehnung der Operation benannt werden. Angaben zu den tatsächlich aufgetretenen Ereignissen wurden jedoch nicht vorgelegt, womit unklar bleibt, welche Ereignisse hier ggf. im Ermessen der Prüferin / des Prüfers eingegangen sind. Der Anteil der „anderen Ereignisse“ beläuft sich insgesamt auf 20 % aller EFS-Ereignisse aus.

Zur Endpunktkomponente „Rezidiv bei Patientinnen und Patienten ohne Operation“ ist ferner anzumerken, dass unklar ist, wie sichergestellt werden sollte, dass die Patientinnen und Patienten krankheitsfrei sind.

Unbenommen der genannten Unsicherheiten werden die Auswertungen entsprechend der Operationalisierung gemäß AMNOG-SAP als geeignet erachtet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ereignisrate) sowie zusätzlich die zeitabhängigen Auswertungen (EFS) betrachtet.

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie sowohl für die Ereignisrate als auch für die zeitabhängige Auswertung vor, welcher als deutlicher Vorteil gewertet wird.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie CheckMate 816 mittels der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor, definiert als die Abnahme des entsprechenden Scores um mindestens das Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung oberhalb des Responsekriteriums in einer der folgenden Erhebungen. Laut dem pharmazeutischen Unternehmer bezieht sich „dauerhaft“ auf alle weiteren Folgerhebungen. Für Patientinnen und Patienten, für die nach der ersten Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, wurde der Gesundheitszustand als dauerhaft verschlechtert gewertet und keine Zensierung vorgenommen.

Laut dem Studienprotokoll soll die Erhebung des Gesundheitszustands bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung erfolgen. Angaben zur tatsächlichen Beobachtungsdauer zur PD-L1-positiven Population für diesen Endpunkt liegen nicht vor. Daher ist unklar, ob es

sachgerecht ist, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Zudem ist der Anteil von Patientinnen und Patienten mit „dauerhafter Verschlechterung“, für die nach der 1. Verschlechterung entweder keine Erhebung mehr erfolgt ist oder für die Folgerhebungen fehlten, hoch (37,5 % [Interventionsarm] vs. 22,7 % [Vergleichsarm]). Bei diesen Patientinnen und Patienten liegt somit keine einzige Bestätigung der Verschlechterung vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CheckMate 816 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Für die Endpunkte SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.

Spezifische UE

Immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Bewertung der immunvermittelten UE wird der vom pharmazeutischen Unternehmer als „select UEs“ bezeichnete Endpunkt der UEs von besonderem Interesse herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine Auswahl an Kategorien und bevorzugten Begriffen (PTs), die zu den typischen immunvermittelten UE gehören, und bei denen die Behandlung der UE mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. Diese Operationalisierung wird als hinreichende Annäherung für die immunvermittelten UEs angesehen.

Für die immunvermittelten SUE und immunvermittelten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Weitere spezifische UE

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (CTCAE-Grad ≥ 3)

Im Detail zeigen sich im Bereich der spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (CTCAE-Grad ≥ 3).

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein Vorteil für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen Vorteile bei den spezifischen UE vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie liegen Daten aus der offenen, randomisierten Studie CheckMate 816 zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, der als deutlicher Vorteil gewertet wird. Der Median der Überlebenszeit war zum vorliegenden Datenschnitt in beiden Studienarmen nicht erreicht.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ (Ereignisfreies Überleben, EFS) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, welcher als ein deutlicher Vorteil gewertet wird. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CheckMate 816 nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein Vorteil für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen Vorteile bei den spezifischen UE vor.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich deutliche Vorteile in den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ und zudem ein Vorteil bei den Nebenwirkungen. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile gegenüber. In Bezug auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Die Effekte weisen auf eine deutliche Verbesserung hin, die mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie erzielt werden kann. Vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht sicher quantifizieren. Hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bestehen relevante Unsicherheiten, die zum einen durch einen relativ geringen Anteil von Standardtherapien in den Folgetherapien und zum anderen durch eine auffallend niedrigere Rate an erfolgreichen Operationen (RO-Resektionen) begründet sind.

Im Ergebnis wird vom G-BA für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, laufenden Phase-III-Studie CheckMate 816.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Studie bzw. die vorliegende Teilpopulation weist eine relative kleine Größe angesichts eines heterogenen Patientenkollektivs und unterschiedlicher Optionen für individuelle Therapieentscheidungen auf. Dazu erfolgte keine randomisierte Zuteilung aller Komponenten der platinbasierten Chemotherapie, weshalb teilweise keine validen Subgruppenanalysen durchgeführt werden konnten.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes als niedrig bewertet.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Opdivo mit dem Wirkstoff Nivolumab in einem neuen Anwendungsgebiet. Das neue Anwendungsgebiet lautet:

„Opdivo ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl aus unterschiedlichen platinbasierten Chemotherapien und mit der Option einer simultanen Strahlenchemotherapie für bestimmte Unterformen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) festgelegt.

Für die Nutzenbewertung wurden von dem pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 vorgelegt. Bei der Studie CheckMate 816 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der Patientinnen und Patienten vor der angestrebten Operation zur Resektion des Tumors mit neoadjuvanter Therapie (präoperativ) behandelt wurden. Dabei wurde Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen. Die Bewertung basiert auf einer Teilpopulation der Studie (Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 %), die in beiden Studienarmen jeweils 89 Patientinnen und Patienten umfasst.

In den Studienergebnissen zeigen sich deutliche Vorteile in den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“. Zudem lässt sich ein Vorteil bei den Nebenwirkungen feststellen. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile gegenüber. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Die Effekte weisen insgesamt auf eine deutliche Verbesserung hin, die mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie erzielt werden kann. Vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht sicher quantifizieren. Die Aussagesicherheit wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Im Ergebnis wird vom G-BA für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

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).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für die vorgelegten Patientenzahlen insgesamt von einer Unterschätzung auszugehen ist. Dies resultiert daraus, dass die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die im bisherigen Versorgungskontext eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, nicht angemessen ist, um diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, für die eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab infrage kommt.

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: 2. Oktober 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 nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde 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 und Patienten (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: 15. Januar 2024).

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 Kombinationstherapien für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie entsprechen den in der Zulassungsstudie CheckMate 816 verwendeten Behandlungsregimen. Für die jeweilige Dosierung wird auf die Angaben der Fachinformation abgestellt.

Hinsichtlich der Kosten für die Strahlentherapie im Rahmen einer simultanen Strahlenchemotherapie wird von einer ambulanten Behandlung ausgegangen.

Wie im Abschnitt 2.1.2 „zweckmäßige Vergleichstherapie“ unter zu 4. dargelegt, basiert die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen. Aus diesem Grund können die Kosten für die Chemotherapie im Rahmen der simultanen Strahlenchemotherapie nicht beziffert werden.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen gibt es keine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Für die Kostendarstellung der einzelnen Therapieoptionen wird auf die jeweils referenzierten Quellen abgestellt.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Kombination Carboplatin + Vinorelbin konnte hierbei keine Studie identifiziert werden, die eine Darstellung der Kosten ermöglicht. Daher können die Kosten nicht beziffert werden.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁵.

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm), des Durchschnittsgewichts (Frauen 69,2 kg, Männer 85,8 kg) und des Durchschnittsalters von Frauen und Männern in Deutschland im Jahr 2021 (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)⁶ und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl).⁷

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5 = 637 mg, AUC 5,5 = 700,7 mg, AUC 6 = 764,3 mg) und Männer (AUC 5 = 764,5 mg, AUC 5,5 = 841 mg, AUC 6 = 917,4 mg) gebildete Mittelwert (AUC 5 = 700,7 mg, AUC 5,5 = 771 mg, AUC 6 = 840,9 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

Strahlentherapie

Für die Strahlentherapie stellt die S3-Leitlinie auf eine Gesamtdosis von 45 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy (1 x täglich) oder 1,5 Gy (2 x täglich) ab. Daraus ergeben sich 15 bis 25 Behandlungstage.

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

⁶ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

⁷ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 18.01.2024]

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
+ Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
	oder			
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
+ Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
	oder			
+ Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von				
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)				
Cisplatin + Vinorelbin ¹¹				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Cisplatin + Paclitaxel ¹⁰				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin + Gemcitabin ¹¹				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Cisplatin + Docetaxel ¹²				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Cisplatin + Pemetrexed ¹³				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)				
Carboplatin + Vinorelbin				
Keine Angabe möglich				
Carboplatin + Paclitaxel ¹¹				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin + Gemcitabin ¹⁴				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Carboplatin + Docetaxel ¹¹				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin + Pemetrexed ¹⁵				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
simultane Strahlenchemotherapie				
Strahlentherapie ¹⁶	1-2 x täglich	3 - 5	5	15 - 25
Chemotherapie	Keine Angabe möglich			

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.

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 + platinbasierte Chemotherapie					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	3	9 x 120 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	3	3 x 150 mg + 6 x 100 mg
	– 200 mg/m ² = 382 mg	– 382 mg	– 1 x 300 mg + 3 x 30 mg		– 3 x 300 mg + 9 x 30 mg
+ Carboplatin	AUC 5 = 700,7 mg	700,7 mg –	1 x 600 mg + 1 x 150 mg –	3	3 x 600 mg + 3 x 150 mg
	– AUC 6 = 840,9 mg	– 840,9 mg	– 2 x 450 mg		– 6 x 450 mg
	oder				
+ Pemetrexed ⁸	500 mg/m ²	955 mg	2 x 500 mg	3	6 x 500 mg

⁸ nur für Patientinnen und Patienten mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	= 955 mg				
+ Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
	oder				
+ Gemcitabin ⁹	1 000 mg/m ² = 1 910 mg - 1 250 mg/m ² = 2 387,5 mg	1 910 mg – 2 387,5 mg	1 x 2 000 mg – 2 x 200 mg + 1 x 2 000 mg	6	6 x 2 000 mg – 12 x 200 mg + 6 x 2 000 mg
+ Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von					
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)					
Cisplatin + Vinorelbin ¹¹					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 10 mg + 3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Vinorelbin	30 mg/m ² = 57,3 mg	57,3 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 10 mg + 6 x 50 mg
Cisplatin + Paclitaxel ¹⁰					
Cisplatin	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	2 x 10 mg + 1 x 100 mg	2	4 x 10 mg + 2 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	2	2 x 150 mg + 4 x 100 mg

⁹ nur für Patientinnen und Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie

¹⁰ Choi IS, Oh DY, Kwon JH, Kim SI, Park SR, Bak JY, Kim JH, Kim DW, Kim YT, Kim TY, You CK, Kim YW, Heo DS, Bang YJ, Sung SW, Park CI, Kim NK. Paclitaxel/Platinum-based perioperative chemotherapy and surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol. 2005 Jan;35(1):6-12. doi: 10.1093/jjco/hyi008

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cisplatin + Gemcitabin¹¹					
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg – 80 mg/m ² = 152,8 mg	143,3 mg – 152,8 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg – 1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg – 3 x 10 mg + 3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 1 x 2 000 mg	6	12 x 200 mg + 6 x 2 000 mg
Cisplatin + Docetaxel¹²					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 10 mg + 3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	3	3 x 160 mg
Cisplatin + Pemetrexed¹³					
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	3	6 x 500 mg
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)					
Carboplatin + Vinorelbin					
Keine Angabe möglich					
Carboplatin + Paclitaxel¹¹					
Carboplatin	AUC 5 = 700,7 mg	700,7 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg	3	3 x 600 mg + 3 x 150 mg

¹¹ NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2014 May 3;383(9928):1561-71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5. Epub 2014 Feb 25

¹² Cascone T, Gold KA, Swisher SG, Liu DD, Fossella FV, Sepesi B, Pataer A, Weissferdt A, Kalhor N, Vaporciyan AA, Hofstetter WL, Wistuba II, Heymach JV, Kim ES, William WN Jr. Induction Cisplatin Docetaxel Followed by Surgery and Erlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg. 2018 Feb;105(2):418-424. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.08.052

¹³ Dy GK, Bogner PN, Tan W, Demmy TL, Farooq A, Chen H, Yendamuri SS, Nwogu CE, Bushunow PW, Gannon J, Adjei AA, Adjei AA, Ramnath N. Phase II study of perioperative chemotherapy with cisplatin and pemetrexed in non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2014 Feb;9(2):222-30. doi: 10.1097/JTO.000000000000062

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	3	3 x 150 mg + 6 x 100 mg
Carboplatin + Gemcitabin ¹⁴					
Carboplatin	AUC 5,5 = 771 mg	771 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	3	3 x 600 mg + 3 x 150 mg + 3 x 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	1 x 2 000 mg	6	6 x 2 000 mg
Carboplatin + Docetaxel ¹¹					
Carboplatin	AUC 6 = 840,9 mg	840,9 mg	2 x 450 mg	3	6 x 450 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	3	3 x 160 mg
Carboplatin + Pemetrexed ¹⁵					
Carboplatin	AUC 6 = 840,9 mg	840,9 mg	2 x 450 mg	4	8 x 450 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	4	8 x 500 mg
simultane Strahlentherapie					
Strahlentherapie ¹⁶	1,5 Gy – 1,8 Gy	1,8 Gy – 3 Gy	1 x 1,8 Gy – 2 x 1,5 Gy	15 - 25	25 x 1,8 Gy – 30 x 1,5 Gy
Chemotherapie	Keine Angabe möglich				

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,

¹⁴ Detterbeck FC, Socinski MA, Gralla RJ, Edelman MJ, Jahan TM, Loesch DM, Limentani SA, Govindan R, Zaman MB, Ye Z, Monberg MJ, Obasaju CK. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine-containing regimens in patients with early-stage non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008 Jan;3(1):37-45. doi: 10.1097/JTO.0b013e31815e5d9a

¹⁵ John D. Hainsworth, et al., Phase II trial of preoperative pemetrexed plus carboplatin in patients with stage IB-III nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC), Lung Cancer, Volume 118, 2018, Pages 6-12, SSN 0169-5002, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.01.009>

¹⁶ S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 2.2 – Juli 2023, AWMF-Registernummer: 020-007OL

berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Strahlentherapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Strahlentherapie	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems (GOP: 25321)	25 - 30	114,57 €	2 864,25 € - 3 437,10 €
	Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung für irreguläre Felder mit individuellen Blöcken, Viellamellenkollimator, nicht koplanaren Feldern und/oder 3-D-Planung (GOP: 25342)	1	566,14 €	566,14 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	85,05 €	1 459,91 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	567,62 €	2,00 €	26,40 €	539,22 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	847,48 €	2,00 €	39,68 €	805,80 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	2,00 €	19,82 €	407,15 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	2,00 €	13,20 €	274,27 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,15 €	2,00 €	3,93 €	88,22 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,85 €	2,00 €	0,83 €	26,02 €
Gemcitabin 2 000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	2,00 €	3,40 €	77,66 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	2,00 €	10,29 €	215,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	2,00 €	10,29 €	215,95 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	2,00 €	3,40 €	77,66 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	2,00 €	1,11 €	31,55 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	18,60 €	2,00 €	0,35 €	16,25 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Gemcitabin 2 000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,85 €	2,00 €	0,83 €	26,02 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	2,00 €	19,82 €	407,15 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	2,00 €	13,20 €	274,27 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	567,62 €	2,00 €	26,40 €	539,22 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	156,71 €	2,00 €	18,40 €	136,31 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	41,66 €	2,00 €	3,84 €	35,82 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

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 vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

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:

Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Therapie

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); Fachinformation für OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober 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 27. September 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 24. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Juli 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 26. Oktober 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2023 statt.

Mit Schreiben vom 12. Dezember 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Januar 2024 übermittelt.

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 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Dezember 2023 17. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken