

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab**

Vom 7. Januar 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	20
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 folgende 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Nivolumab ist der 15. Juli 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. Juli 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2015 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 sowie eines 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 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo®) gemäß Fachinformation:

OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen ist:

a) Nicht vorbehandelte Patienten:

Für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib

Für Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Dacarbazin oder Ipilimumab

b) Vorbehandelte Patienten:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 dagegen sprechen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Nivolumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib), Dabrafenib (als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib), Dacarbacin, Ipilimumab, Lomustin, Pembrolizumab, Trametinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib), Vemurafenib

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung des Melanoms grundsätzlich die Resektion und/oder die Strahlentherapie in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Vemurafenib: Beschluss vom 6. September 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Vemurafenib (erneute Bewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 6. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Interleukin-2: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 05. Mai 2015): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews. Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei Therapieoptionen speziell für diese Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wur-

den beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt.

Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen für die gesamte Patientengruppe die Wirkstoffe Ipilimumab und Dacarbazin in Betracht. Eine Monochemotherapie mit Dacarbazin gilt als etablierte Therapieoption. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet) konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600-positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden. Auch unter Berücksichtigung des Stellenwertes von Ipilimumab in den Leitlinien in der hier vorliegenden Therapiesituation – die Erstlinien-Therapie – lässt sich derzeit insgesamt noch nicht ableiten, dass Ipilimumab regelhaft einer Behandlung mit Dacarbazin vorzuziehen wäre, weshalb beide als alternative Vergleichstherapien bestimmt werden. Vor dem Hintergrund einer aktuell dynamischen Entwicklung in der Arzneimitteltherapie des fortgeschrittenen Melanoms nach Neuzulassungen und Einführung von mehreren neuen Wirkstoffen in die Versorgung ist jedoch zu erwarten, dass der Wirkstoff Dacarbazin seinen Stellenwert in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms weitgehend verlieren wird.

Bei vorbehandelten Patienten erfolgt die weitere Therapie patientenindividuell und unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapie. Eine Standardtherapie lässt sich nicht bestimmen.

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

Änderung der Bezeichnung der Patientengruppen:

Gegenüber dem Wortlaut der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Patientengruppen wie folgt umbenannt: von „Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist“ zu „Für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor“; sowie von „Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ zu „Für Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“. Hiermit erfolgt eine Anpassung an den mehrheitlich verwendeten Sprachgebrauch. Die Umbenennung hat keine Auswirkungen auf die Patientenpopulation, die der jeweiligen Gruppe zuzuordnen ist, noch wird die Bewertung des Zusatznutzens hiervon berührt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vemurafenib) zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens in der Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor einen adjustierten indirekten Vergleich heran. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Dacarbazin schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA209-066 mit Nivolumab (vs. Dacarbazin) und die Studie BRIM3 mit Vemurafenib (vs. Dacarbazin) ein.

Weil die Ähnlichkeitsannahme als Voraussetzung für einen indirekten Vergleich jedoch nicht als erfüllt angesehen werden kann, stellt der vorgelegte indirekte Vergleich keine hinreichend aussagekräftige Datengrundlage dar, um den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vemurafenib bewerten zu können. Die Ähnlichkeit der Studien ist insbesondere deshalb nicht gegeben, da sich die Ergebnisse bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zwischen den Dacarbazin-Armen der beiden Studien deutlich unterscheiden: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten im Dacarbazin-Arm der Studie CA209-066 bei deutlich mehr Patienten auf als im Dacarbazin-Arm der Studie BRIM3: 38 % vs. 16 %. Zudem brachen in Studie CA209-066 deutlich mehr Patienten im Dacarbazin-Arm die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab als in Studie BRIM3: 12 % vs. 4 %. Diese deutlichen Unterschiede bleiben auch bestehen, wenn bei der Analyse der in Studie CA209-066 berichteten unerwünschten Ereignissen jene unerwünschten Ereignisse ausgeschlossen werden, die mit einem Progress der Grunderkrankung assoziiert sind: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 32 % vs. 16 %; Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses: 10 % vs. 4 %. Entsprechende Analysen hatte der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme aufgrund einer diesbezüglichen Kritik in der Dossierbewertung des IQWiG vorgelegt. Somit wird ersichtlich, dass der Unterschied nur zu einem geringen Teil durch das Vorgehen in Studie CA209-066 bedingt ist, auch unerwünschte Ereignisse aufgrund eines Progress der Grunderkrankung zu erfassen.

Aufgrund der deutlich unterschiedlich starken Effekte von Dacarbazin in den jeweiligen Studienpopulationen kann nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien ausgegangen werden, die für den indirekten Vergleich erforderlich wäre. Da auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs nur eine Studie zur Verfügung steht, besteht keine Möglichkeit weitere Informationen in diese Beurteilung einzubeziehen, zum Beispiel zur Konsistenz der Effekte in unterschiedlichen Studienpopulationen.

Daher sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vemurafenib zu bewerten. Ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Für diese Patientengruppe stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird.

Begründung:

Für die Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-066 heran. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie, in der Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom mit BRAF-V600-wildtyp entweder mit Nivolumab oder einer Chemotherapie mit Dacarbazin behandelt worden waren. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin oder Ipilimumab). Die Studie wurde im Zeitraum Januar 2013 bis Juni 2014 in Europa, Australien, Latein- und Nordamerika sowie Israel durchgeführt.

Die Studie wurde aufgrund des Datenschnitts vom 23.05.2014, der einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab aufzeigte, vorzeitig beendet. Die Studie wurde zum 01.07.2014 entblindet und den Patienten des Dacarbazin-Arms eine Weiterbehandlung mit Nivolumab angeboten. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.06.2014 und somit auf Daten, die noch nicht von der Entblindung und dem Behandlungswechsel betroffen sind. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden zudem die vorgelegten Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.07.2015 ergänzend herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Dacarbazin (Hazard Ratio: 0,42 [0,30; 0,60], $p < 0,001$). Der Median der Überlebenszeit wurde im Nivolumab-Arm der Studie noch nicht erreicht gegenüber einer medianen Überlebenszeit von 10,84 Monaten im Dacarbazin-Arm der Studie.

Diese Ergebnisse zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 01.07.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 15.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung jedoch nur ergänzend herangezogen wird (Hazard Ratio: 0,43 [0,33; 0,57], $p < 0,001$). Auch mit diesem Datenschnitt wurde der Median der Überlebenszeit im Nivolumab-Arm der Studie noch nicht erreicht.

Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 01.07.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Demnach ist der Effekt bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Da aus der statistischen Analyse nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hervorgeht, sowohl für die Subgruppe der Männer als auch für die Subgruppe Frauen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis mit gleicher Effektrichtung vorliegt und vor dem Hintergrund einer fehlenden, offenkundigen (patho-)physiologischen Rationale für einen unterschiedlichen Effekt bei Männern und Frauen, wird in der vorliegenden Bewertung von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen nach Geschlecht der Patienten abgesehen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 5,06 Monate in der Nivolumab-Behandlungsgruppe gegenüber 2,17 Monate in der Dacarbazin-Behandlungsgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,43 [0,34; 0,56], $p < 0,0001$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie direkt erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie mit dem krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) erhoben. In den vorgelegten Auswertungen war jedoch der Anteil der Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, insgesamt zu gering, um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte. Darüber hinaus liegen keine Sensitivitätsanalysen unter Anwendung verschiedener Ersetzungsstrategien für fehlende Werte vor.

Somit liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Symptomatik vor.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Aus den vorgelegten Auswertungen gehen jedoch keine ausreichend belastbaren Ergebnisse hervor, aus denselben Gründen die bereits unter „Symptomatik“ dargelegt wurden.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 gemessen. Aus den vorgelegten Auswertungen gehen jedoch keine ausreichend belastbaren Ergebnisse hervor, aus denselben Gründen die bereits unter „Symptomatik“ dargelegt wurden.

Nebenwirkungen

Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen umfassen auch solche Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, z.B. Ereignisse mit dem bevorzugten Term (*preferred term* = PT nach MedDRA²): „Progression eines malignen Melanoms und bösartiges Melanom“. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass diese unerwünschten Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung insgesamt einen signifikanten Anteil ausmachen, wird dieses Vorgehen hinsichtlich einer vergleichenden Bewertung als nicht adäquat beurteilt. Für die vorliegenden Bewertungen werden die Analysen herangezogen, die der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegt hat, in denen unerwünschte Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ausgeschlossen wurden.

In der Studie CA209-066 wurde eine sehr hohe Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen registriert, sowohl bei Patienten die mit Nivolumab als auch bei Patienten die mit Dacarbazin behandelt wurden. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ lassen sich hinsichtlich einer vergleichenden Bewertung keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) war in der Behandlungsgruppe mit Nivolumab niedriger. Zudem zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab.

Darüber hinaus war auch bei den Endpunkten „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)“ und „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ die Anzahl der Patienten mit einem entsprechenden Ereignis in der Behandlungsgruppe mit Nivolumab geringer im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Dacarbazin. Zudem zeigt sich auch bei diesen Endpunkten in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab.

Gesamtbewertung

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin oder Ipilimumab) vor.

In der Gesamtbewertung wird berücksichtigt, dass sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik als auch zur Lebensqualität der Patienten aussagekräftige Daten fehlen.

Die Ergebnisse zur Mortalität zeigen, dass mit der Behandlung mit Nivolumab eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Dacarbazin erzielt wird, deren Ausmaß als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Zudem kann hinsichtlich der Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Dacarbazin festgestellt werden. So konnten sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) als auch schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 in einem bedeutsamen Ausmaß vermieden werden. Auch das Risiko für einen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse war für Nivolumab geringer als für Dacarbazin.

Zusammengenommen wird für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Dacarbazin festgestellt.

² Medical Dictionary for Regulatory Affairs

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

3) Vorbehandelte Patienten:

Für vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab für vorbehandelte Patienten legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zum einen die Studie CA209-037 vor. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie in die Patienten, die bereits wegen des fortgeschrittenen Melanoms behandelt worden waren, eingeschlossen wurden. In dieser Studie mit zwei Behandlungsgruppen wurde eine Therapie mit Nivolumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes verglichen. Für die Therapie nach Wahl des Arztes standen dem Studienarzt dabei Dacarbazin als Monotherapie oder Carboplatin + Paclitaxel als Kombinationstherapie zur Auswahl. Die Kombination Carboplatin + Paclitaxel ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation vorgelegt, in der die mit Carboplatin + Paclitaxel behandelten Patienten ausgeschlossen wurden. Bei den mit Nivolumab behandelten Patienten wurde jedoch die gesamte Studienpopulation in die Auswertung einbezogen, womit unberücksichtigt blieb, dass sich auch diese Population aufteilt in Patienten, für die vor der Randomisierung nach Wahl des Studienarztes entweder eine Behandlung mit Dacarbazin oder mit Carboplatin + Paclitaxel vorgesehen war. Somit führt dieses Vorgehen zu einem Bruch der Randomisierung und von einer Balance der Patientencharakteristika in den zu vergleichen Gruppen kann deshalb nicht mehr ausgegangen werden.

Zusammengefasst sind die vorgelegten Ergebnisse aus Studie CA209-037 nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie – beurteilen zu können.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens für vorbehandelte Patienten berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zum anderen zusätzlich die beiden direkt vergleichenden Studien mit nicht vorbehandelten Patienten zum Vergleich von Nivolumab vs. Dacarbazin (Studie CA209-066) und Nivolumab vs. Ipilimumab (Studie CA209-067) sowie den indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber Vemurafenib, ebenfalls mit nicht vorbehandelten Patienten. Diesbezüglich legt der pharmazeutische Unternehmer eine qualitative Übertragbarkeit der Ergebnisse von therapienaiven auf vorbehandelte Patienten dem Nachweis eines Zusatznutzens zugrunde.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Merkmal der Vortherapie und somit Unterschiede zwischen nicht vorbehandelten (therapienaiven) und vorbehandelten Patienten keinen Einfluss sowohl auf die Therapieeffekte von

Nivolumab als auch der jeweiligen Vergleichstherapie haben soll. Wie auch vom pharmazeutischen Unternehmer angemerkt, unterscheiden sich die Patienten z.B. hinsichtlich der Krankheitsschwere. Zudem entspricht die Vergleichstherapie in den Studien CA209-066 und Studie CA209-067 sowie in dem indirekten Vergleich gegenüber Vemurafenib nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten – einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

Zusammenfassend wird somit festgestellt, dass die vorgelegten Daten nicht geeignet sind, den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Nivolumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Der festgestellte Zusatznutzen von Nivolumab für die Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor basiert auf der Studie CA209-066 und somit auf einem Vergleich von Nivolumab versus Dacarbazin. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss für die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab bestimmt: Dacarbazin oder Ipilimumab.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zudem die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Studie CA209-067 für die relevante Teilpopulation der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie mit drei Behandlungsgruppen: Nivolumab versus Ipilimumab versus Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Nivolumab (Monotherapie) gegenüber Ipilimumab (Monotherapie). Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt der ersten Analyse vom 31.12.2014, die den primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ betrifft. Die zweite Analyse, die den zweiten primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ betrifft, steht noch aus und soll erfolgen, wenn alle Patienten mindestens 28 Monate beobachtet sein werden. Dieser Zeitpunkt ist noch nicht erreicht, sodass im Dossier ausschließlich die Auswertungen der ersten Analyse vorliegen. Die Ergebnisse der Studie CA209-067 werden im Dossier zwar dargelegt, für den Nachweis des Zusatznutzens wird vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch ausschließlich der Vergleich mit Dacarbazin herangezogen.

Vor dem Hintergrund einer aktuell dynamischen Entwicklung in der Arzneimitteltherapie des fortgeschrittenen Melanoms nach Neuzulassungen und Einführung von mehreren neuen Wirkstoffen in die Versorgung ist jedoch zu erwarten, dass der Wirkstoff Dacarbazin seinen Stellenwert in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms weitgehend verlieren wird.

Vor dem Hintergrund, dass mit der Studie CA209-067 eine direkte Vergleichsstudie für den Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Ipilimumab läuft, diese Studie zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung allerdings noch keine ausreichende Datenlage hatte, wobei in absehbarer Zeit weitere Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten erwartet werden, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der Ergebnisse aus der Studie CA209-067 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Juli 2017 als angemessen erachtet.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf wird erwartet, dass aus Studie CA209-067 aussagekräftige Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte für das Dossier herangezogen werden können. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Nivolumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Nivolumab aus anderen Gründen

(vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

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

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Unternehmer ist mit großer Unsicherheit behaftet. Aufgrund des zu hohen Anteils von therapienaiven Patienten wird die Anzahl der nicht vorbehandelten Patienten leicht überschätzt. Für den vorliegenden Beschluss werden daher die bereits in dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 5. Juni 2014 ermittelte Patientenzahl für die Patientengruppen 1) und 2) herangezogen.

Hinsichtlich der Anzahl der vorbehandelten Patienten der Patientengruppe 3) werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier herangezogenen Daten zur Aufteilung der Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten als nicht geeignet angesehen. Gegenüber der so vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anzahl der vorbehandelten Patienten wird für den vorliegenden Beschluss von einer größeren Anzahl ausgegangen. Unter Berücksichtigung der Angaben in dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab vom 2. August 2012, in dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab vom 5. Juni 2014 (neues Anwendungsgebiet) sowie in den jeweiligen Dossierbewertungen des IQWiG, wird eine Spanne von 2000 bis 3000 Patienten als plausibel erachtet. Die Diskrepanz zum Beschluss zu Ipilimumab vom 2. August 2012 ergibt sich aufgrund der konkretisierenden Definition der Vorbehandlung, welche sich nun ausschließlich auf Patienten im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms bezieht.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Patienten, die mit OPDIVO® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO® informiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Dezember 2015).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Lomustin

Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. In der Fachinformation zu Lomustin (Cecenu®, Stand: 02/2015) wird jedoch kein bestimmter Kombinationspartner benannt, auch wird die Kombinationstherapie nicht allein auf eine Arzneimitteltherapie bezogen, z.B. kann auch mit einer Strahlentherapie kombiniert werden.

In Bezug auf die betreffende zweckmäßige Vergleichstherapie, in deren Rahmen auch Lomustin eingesetzt werden kann, lässt sich kein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet benennen. Die Kostendarstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin. Die tatsächlichen Therapiekosten für Lomustin sind bei zulassungskonformer Anwendung höher.

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 ³	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 ³	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Dacarbazin	5 x pro 21 Tage-Zyklus	17 ³	5	85
	1 x pro 21-Tage-Zyklus ⁴	17 ³	1	17
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4

³ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

⁴ Alternativer Behandlungsmodus (Fachinformation Detimedac®, Stand: März 2015)

3) Vorbehandelte Patienten:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 ³	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Cobimetinib ⁵	21 x pro 28-Tage-Zyklus	13 ³	21	273
Dabrafenib ⁷	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dacarbazin	5 x pro 21 Tage-Zyklus	17 ³	5	85
	1 x pro 21-Tage-Zyklus ⁴	17 ³	1	17
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Lomustin ⁶	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8	1	8
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 ³	1	17
Trametinib ⁷	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Vemurafenib ⁷	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

⁵ In der Kombination mit Vemurafenib laut zugelassenem Anwendungsgebiet.

⁶ Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich jedoch nicht benennen.

⁷ Hinsichtlich der Anwendung als Monotherapie gegenüber der Anwendung in der vorliegend zudem betrachteten Kombinationstherapie ergeben sich keine Unterschiede.

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg ⁸	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Vemurafenib	960 mg	2 x 960 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabletten mit 240 mg

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg ⁸	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Dacarbazin	Behandlungsmodus: 5 x pro 21 Tage-Zyklus				
	200 – 250	378 mg bis 472,5	2 x 200 mg bis 1 x 500	85	170 Durchstechflaschen mit 200 mg

⁸ Dosis-Berechnung mit einem Körpergewicht von 76,3 kg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	mg/m ²	mg ⁹	mg		bis 85 Durchstechflaschen mit 500 mg
Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage- Zyklus					
	850 mg/m ²	1 606,5 mg ⁹	1 x 200 mg 1 x 500 mg 1 x 1 000 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 200 mg Dosierung 17 Durchstechflaschen mit 500 mg Dosierung 17 Durchstechflaschen mit 1 000 mg Dosierung
Ipilimumab	3 mg/kg KG	228,9 mg ⁸	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 Durchstechflaschen mit 50 mg 4 Durchstechflaschen mit 200 mg

3) Vorbehandelte Patienten:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg ⁸	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cobimetinib	60 mg	60 mg	3 x 20 mg	273	819 Tabletten mit 20 mg
Dabrafenib ⁷	150 mg	2 x 150 mg	4 x 75 mg	365	1 460 Kapseln mit 75 mg

⁹ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dacarbazin	Behandlungsmodus: 5 x pro 21 Tage-Zyklus				
	200 – 250 mg/m ²	378 mg bis 472,5 mg ⁹	2 x 200 bis 1 x 500 mg	85	170 Durchstechflaschen mit 200 mg bis 85 Durchstechflaschen mit 500 mg
	Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage- Zyklus				
	850 mg/m ²	1 606,5 mg ⁹	1 x 200 mg 1 x 500 mg 1 x 1 000 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 200 mg Dosierung 17 Durchstechflaschen mit 500 mg Dosierung 17 Durchstechflaschen mit 1 000 mg Dosierung
Ipilimumab	3 mg/kg KG	228,9 mg ⁸	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 Durchstechflaschen mit 50 mg 4 Durchstechflaschen mit 200 mg
Lomustin	70–100 mg/m ²	132,3 bis 189 mg ⁹	4 x 40 bis 5 x 40 mg	8	32 bis 40 Kapseln mit 40 mg
Pembrolizumab	2 mg/kg KG	152,6 mg ⁸	4 x 50 mg	17	68 Durchstechflaschen mit 50 mg
Trametinib ⁷	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 Tabletten mit 2 mg
Vemurafenib ⁷	960 mg	2 x 960 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabletten mit 240 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cobimetinib	7 164,93 € 20 mg, 63 Tabletten	6 757,24 € [1,77 € ¹⁰ ; 405,92 € ¹¹]
Dabrafenib	7 936,81 € 75 mg, 120 Hartkapseln	7 485,04 € [1,77 € ¹⁰ ; 450,00 € ¹¹]
Dacarbazin	415,56 € 200 mg, 10 Durchstechflaschen 112,13 € 500 mg, 1 Durchstechflasche 213,27 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche	282,79 € [1,77 € ¹⁰ ; 131,00 € ¹¹] 72,78 € [1,77 € ¹⁰ ; 37,58 € ¹¹] 130,71 € [1,77 € ¹⁰ ; 80,79 € ¹¹]
Ipilimumab	3 957,73 € 50 mg, 1 Durchstechflasche 15 658,95 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	3 733,21 € [1,77 € ¹⁰ ; 222,75 € ¹¹] 1 4766,17 € [1,77 € ¹⁰ ; 891,01 € ¹¹]
Lomustin	748,07 € 40 mg, 20 Hartkapseln	579,01 € [1,77 € ¹⁰ ; 167,29 € ¹¹]
Nivolumab	731,65 € 40 mg, 1 Durchstechflasche 1 803,94 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	689,98 € [1,77 € ¹⁰ ; 39,90 € ¹¹] 1 702,42 € [1,77 € ¹⁰ ; 99,75 € ¹¹]
Pembrolizumab	2 245,20 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	2 118,48 € [1,77 € ¹⁰ ; 124,95 € ¹¹]
Trametinib	9 156,63 € 2 mg, 30 Tabletten	8 635,20 € [1,77 € ¹⁰ ; 519,66 € ¹¹]
Vemurafenib	1 892,20 € 240 mg, 56 Tabletten	1 785,64 € [1,77 € ¹⁰ ; 104,79 € ¹¹]

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2015

¹⁰ Rabatt nach § 130 SGB V.¹¹ Rabatt nach § 130a SGB V.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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 sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 19. September 2014 eingegangen am 22. September 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. November 2014 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juli 2015 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juli 2015 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 13. Oktober 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 24. November 2015 statt.

Mit Schreiben vom 1. Dezember 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Dezember 2015 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 22. Dezember 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. November 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit einer ergänzen- den Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. Dezember 2015 15. Dezember 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnah- meverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2015	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	7. Januar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken