



**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
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 20. Oktober 2016

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 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	16

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

Am 04. April 2016 hat Nivolumab (OPDIVO®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. April 2016, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2016 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 vorgetragene 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo®) gemäß Fachinformation Nierenzellkarzinom (RCC)

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist, in Abhängigkeit von der Vortherapie:

- Everolimus
- Nach Vortherapie mit Temsirolimus: Sunitinib

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

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

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 (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen):
- Everolimus
 - Sunitinib, Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Cabozantinib, Lenvatinib
 - Interferon alpha-2a, Aldesleukin
- zu 2. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:
- Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. März 2013
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Eine Zytokintherapie wird aktuell nur noch selten als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Es ist zu erwarten, dass die therapeutische Relevanz der Zytokine in der Erstlinien-Therapie insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils weiter abnehmen wird. Für diese Therapiesituation wird daher keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen VEGF-gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) geeignete Behandlungsoptionen dar.

Axitinib (Inlyta®) hat im September 2012 die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin erhalten; die Markteinführung in Deutschland erfolgte zum 1. Oktober 2012. Der G-BA hat am 21. März 2013 über die Nutzenbewertung von Axitinib nach § 35a SGB V beschlossen. Dabei konnte für Axitinib kein Zusatznutzen nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) festgestellt werden; für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wurde ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde aufgrund fehlender geeigneter Daten für eine Bewertung von Axitinib versus Everolimus sowie relevanter Unsicherheiten in der Datenlage, die der Bewertung zugrunde lag, bis zum 21. März 2017 befristet.

Insbesondere unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zu Axitinib wird die insgesamt vorliegende Evidenz zu Axitinib und zu Everolimus vom G-BA dahingehend bewertet, dass Axitinib in Relation zu Everolimus keine gleichermaßen

zweckmäßige Alternative darstellt und somit Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Mit Cabozantinib (Cabometyx®) und Lenvatinib (Kisplyx®) sind vor kurzem neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen worden, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Vortherapie in entsprechende Patientengruppen zu unterteilen.

Bei mit Temsirolimus vorbehandelten Patienten wird davon ausgegangen, dass es sich um Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3 , zum Zeitpunkt der Erstlinientherapie) handelt. Für diese Patienten liegen Leitlinienempfehlungen für Sunitinib vor. Weitere Wirkstoffe sind für diese Therapiesituation in Deutschland nicht zugelassen.

In den Stellungnahmen im vorliegenden Verfahren wird zum Ausdruck gebracht, dass Temsirolimus in der klinischen Praxis wenig eingesetzt wird und heutzutage einen nur noch geringen Stellenwert habe, weshalb es sich um eine sehr kleine Subgruppe mit mutmaßlich geringer Relevanz in der Versorgungsrealität handeln könnte. Jedoch wird Temsirolimus in den Leitlinien nach wie vor als Therapieoption für die Erstlinientherapie von Patienten mit einer ungünstigen Prognose einhellig empfohlen. Zudem wurde das Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht auf Patienten nur mit einer antiangiogenetischen Vortherapie eingeschränkt, was die EMA (*European Medicines Agency*) im EPAR (*European Public Assessment Report*) auch konkret adressiert und dabei weitere Vortherapien, neben der antiangiogenetischen Vortherapie, in die Zulassung von Nivolumab explizit einschließt.² Hinsichtlich der Anzahl der mit Temsirolimus vortherapierten Patienten hat der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Dossier eine Patientenzahl ermittelt, die bei ca. 8 % der Gesamtpopulation liegt.

Zusammengenommen wird daher bei den Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus von einer Subgruppe mit Versorgungsrelevanz ausgegangen, wenngleich der Stellenwert von Temsirolimus in den zurückliegenden Jahren abgenommen hat und, angesichts neuer Therapieoptionen, die Verwendung von Temsirolimus wahrscheinlich tendenziell rückläufig sein wird.

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

² European Medicines Agency. Assessment report: Opdivo. 25. Januar 2016

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach antiangiogenetischer Vortherapie liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-025 heran, bei der es sich auch um die pivotale Zulassungsstudie für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Nivolumab handelt.

Die Studie CA209-025 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Nivolumab gegenüber Everolimus in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus). In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem Progress der Erkrankung während oder innerhalb der letzten 6 Monate nach der letzten Behandlung. In der Vortherapie hatten die Patienten bereits mindestens eine aber nicht mehr als 2 antiangiogenetische Vortherapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten, u.a. wurden in der Vortherapie eingesetzt Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib und Bevacizumab. Darüber hinaus durften die Patienten mit insgesamt nicht mehr als 3 systemischen Therapien vorbehandelt gewesen sein, eine Vorbehandlung mit Temsirolimus war ausgeschlossen. Die Patienten in Studie CA209-025 befanden sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Karnofsky-Index von ≥ 70 %. Die Studienteilnehmer waren mit 61 bzw. 62 Jahren jünger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen)³; ca. 9 % der Studienteilnehmer waren älter als 75 Jahre.

Insgesamt wurden 821 Patienten stratifiziert nach Region, MSKCC-Prognosescore und Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppe mit Nivolumab (410 Patienten) oder Everolimus (411 Patienten) randomisiert.

Die Studie wurde im Zeitraum Oktober 2012 bis Juni 2015 (finaler Datenschnitt) an 146 Zentren in Ländern in Nord- und Südamerika, Australien, Europa und Asien durchgeführt. Die Studie wurde vorzeitig beendet, nachdem die formale Interimsanalyse durch das Datenkontrollkomitee (Datenschnitt 18.06.2015) einen statistisch signifikanten Vorteil (gemäß einem a priori definierten Niveau von $p < 0,0148$) von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte. Für Patienten aus dem Everolimus-Arm bestand anschließend die Möglichkeit, an einer optionalen Extensionsphase mit Nivolumab teilzunehmen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Ergebnisse des Datenschnitts vom 18.06.2015. Diese Daten sind nicht von einem Behandlungswechsel betroffen.

³ S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.0; September 2015

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Everolimus (Hazard Ratio: 0,73 [0,60; 0,89], $p = 0,002$). Die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 25,0 Monate gegenüber 19,6 Monaten in der Everolimus-Gruppe, womit unter Nivolumab eine Verlängerung der Überlebenszeit von 5,4 Monaten im Median erzielt worden ist.

In der Subgruppenanalyse zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score (Memorial Sloan Kettering Cancer Center-Score) vor. Mit diesem Score (Synonym: Motzer-Score) wird anhand von definierten Risikofaktoren die Prognose der Patienten eingestuft: günstig vs. intermediär vs. ungünstig. In der Studie wurde die überarbeitete, auf drei Prognosefaktoren gekürzte Version des Motzer-Scores herangezogen, die anhand von Patienten unter Zweitlinientherapie validiert wurde.^{4,5}

In der Subgruppe der Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score liegt eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit für die Behandlung mit Nivolumab von 7,5 Monaten im Median vor (15,34 versus 7,85 Monate im Median, Hazard Ratio: 0,48 [0,32; 0,70], p -Wert $< 0,001$). Dagegen zeigt sich in den Subgruppen der Patienten mit günstigem und intermediärem MSKCC-Score als auch in der metaanalytisch zusammengefassten Subgruppe günstiger / intermediärer MSKCC-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Wenngleich hieraus ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte von Nivolumab auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom MSKCC-Score abgeleitet werden kann, wird in der vorliegenden Bewertung von einer entsprechend getrennten Aussage zum Zusatznutzen abgesehen. Diese Bewertungsentscheidung basiert auf den folgend dargelegten Erwägungen:

1. In der Studie CA209-025 wurden neben dem MSKCC-Score auch die Heng-Kriterien als weiterer Prognosescore herangezogen. Bezugnehmend auf entsprechende Stellungnahmen medizinischer Experten im vorliegenden Verfahren wird den Heng-Kriterien eine stärkere Aussagekraft gegenüber dem MSKCC-Score beigemessen und die Heng-Kriterien werden auch bevorzugt für Einstufung der Prognose der Patienten verwendet. In der Subgruppenanalyse auf Basis der Heng-Kriterien (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zeigt sich, im Gegensatz zum MSKCC-Score, kein Hinweis auf eine Effektmodifikation.
2. Bei den weiteren Endpunkten zeigt sich keine entsprechende Effektmodifikation in Abhängigkeit vom MSKCC-Score, insbesondere auch nicht bei den weiteren Endpunkten mit statistisch signifikanten positiven Effekten von Nivolumab.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; in der Nivolumab-Gruppe lag das PFS im Median bei 4,60 Monaten gegenüber 4,44 Monaten in der Everolimus-Gruppe (Hazard Ratio: 0,88 [0,75; 1,03], p -Wert = 0,114).

⁴ Motzer RJ. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1803–1813.

⁵ Motzer RJ et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22:454-63.

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 CA209-025 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte 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 krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS erhoben, der aus 9 Fragen ausschließlich zur Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom besteht.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird als Auswertung die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen, welche auch die primäre Analyse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers darstellt. Hierbei wird als Responsekriterium eine Verringerung des FKSI-DRS-Summenwerts um 2 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn verwendet.

Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Nivolumab-Gruppe.

In Modul 4 des Dossiers lagen im Vergleich zum Studienbericht diskrepante Angaben zur Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vor, was in der Dossierbewertung des IQWiG als Kritikpunkt adressiert worden war. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen vorgelegt, mit denen sich diese Diskrepanz aufgeklärt hat.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen mit einer MID (*Minimal important Difference*) von 7 mm (unterer Schwellenwert) und 10 mm (oberer Schwellenwert) herangezogen. Die Responderanalyse mit dem oberen Schwellenwert von 10 mm (Sensitivitätsanalyse) wurde in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers in Reaktion auf einen entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG nachgereicht.

Das Ergebnis zeigt für beide MID-Schwellenwerte in der Nivolumab-Gruppe eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Everolimus.

Lebensqualität

Es liegen keine geeigneten Endpunkte für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Daher können keine Aussagen zum Nutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getroffen werden.

Nebenwirkungen

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses herangezogen.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ zeigt, dass nahezu jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren hat, sowohl unter der Behandlung mit Nivolumab als auch unter der Behandlung mit Everolimus. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend herangezogen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 48,5 % und in der Everolimus-Gruppe bei 47,4 % der Patienten auf. In der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Von unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad 3-4), war in beiden Behandlungsgruppen der Studie der überwiegende Anteil der Patienten betroffen, jedoch weniger Patienten in der Nivolumab-Gruppe als in der Everolimus-Gruppe (60,6 versus 67,0 %). Zudem zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab und somit eine Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen versus Everolimus.

In der Nivolumab-Gruppe haben zudem statistisch signifikant weniger Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

Als „spezifische unerwünschte Ereignisse“ wurden die Ergebnisse zu einzelnen unerwünschten Ereignissen betrachtet, die zum einen für die eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind; in diesem Fall Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Pneumonitis, und zum anderen in der Studie häufig auftraten mit einem bedeutsamen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. In einer rein qualitativen Betrachtung auf Basis von Gesamtraten zeigen sich Vorteile für Nivolumab bei Pneumonitis, Schleimhautentzündungen und Stomatitis. Hinsichtlich der Gesamtraten zu Arthralgien, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sowie Myalgien kann ein Nachteil für Nivolumab nicht ausgeschlossen werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der längeren Beobachtungszeit in der Nivolumab-Gruppe von einer Verzerrung zuungunsten von Nivolumab ausgegangen werden kann.

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf. Insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Nivolumab.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie liegen aus der Studie CA209-025 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie (Everolimus) vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass mit der Behandlung mit Nivolumab gegenüber Everolimus eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die als eine deutliche Verbesserung mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wird. Zudem zeigen die Ergebnisse zur Morbidität einen positiven Effekt von Nivolumab auf die in der Studie erhobene krankheitsbedingte Symptomatik sowie auf den Gesundheitszustand. Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen geeignete Daten. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf, insbesondere eine Verringerung bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung wird aufgrund des Ausmaßes der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens und in Anbetracht weiterer positiver Effekte auf die Morbidität und bei den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Der G-BA stuft 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.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Nivolumab in einem randomisierten, kontrollierten, offenen Vergleich direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität ist insbesondere aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Zudem wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt.

Unter Berücksichtigung, dass insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird und eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, wird das hohe Verzerrungspotenzial bei den oben genannten Endpunkten in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

Für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie mit Temsirolimus ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sunitinib) liegen keine Daten vor.

Der aus den Stellungnahmen hervorgehende Einwand, dass die Ergebnisse zu Nivolumab im direkten Vergleich zu Everolimus auf die Therapiesituation nach Vortherapie mit Temsirolimus übertragbar seien, ist insofern für die Bewertung nicht maßgeblich, da diese Ergebnisse keine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib ermöglichen.

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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer berechnete Untergrenze der Patientenzahl ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund einiger Unklarheiten insbesondere bei der Bestimmung der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Unsicherheit versehen. Hinsichtlich der Obergrenze bestehen Unsicherheiten in der Vorgehensweise bei der Herleitung und es wird eine Überschätzung der Patientenzahl der Obergrenze angenommen.

Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus:

Nach den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie bezugnehmend auf entsprechende Stellungnahmen von der medizinischen Experten im vorliegenden Verfahren ist davon auszugehen, dass die Verwendung von Temsirolimus in den letzten Jahren deutlich abgenommen hat und, angesichts neuer Therapieoptionen, tendenziell auch weiterhin abnehmen wird.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier herangezogenen Quellen zur Ermittlung einer oberen und unteren Grenze der Anzahl der Patienten, die eine Vortherapie mit Temsirolimus erhalten haben, werden nicht als derart aussagekräftig eingeschätzt, auch angesichts des zuvor erwähnten Sachverhalts, um die Patientenzahl mit hinreichender Sicherheit bestimmen zu können. Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Basiswert von 8,3 % der Gesamtpopulation als ein möglicher maximaler Wert herangezogen.

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: 1. September 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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-Taxe (Stand: 1. Oktober 2016).

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.

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

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 ⁶	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Everolimus	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

⁶ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

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 ⁶	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Sunitinib	Tag 1 bis 28 pro 42-Tage-Zyklus	8	28	224

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) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

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	228,9 mg ⁷	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 Tabletten mit 10 mg

⁷ Dosis-Berechnung mit einem Körpergewicht von 76,3 kg.

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

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	228,9 mg ⁷	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	224	224 Hartkapseln mit 50 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Everolimus	14 051,64 € 10 mg, 90 Tabletten	13 250,65 € [1,77 € ⁸ ; 799,22 € ⁹]
Nivolumab	678,36 € 40 mg, 1 Durchstechflasche 1 674,78 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	639,64 € [1,77 € ⁸ ; 36,95 € ⁹] 1 580,64 € [1,77 € ⁸ ; 92,37 € ⁹]
Sunitinib	7 214,01 € 50 mg, 30 Hartkapseln	6 645,36 € [1,77 € ⁸ ; 566,88 € ⁹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016

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

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V

(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: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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 Apothekenverkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen 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 6. Oktober 2015, eingegangen am 8. Oktober 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Dezember 2015 statt.

Am 30. April 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juli 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2016 statt.

Mit Schreiben vom 5. September 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 23. September 2016 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 11. Oktober 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. August 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. September 2016 27. September 2016 4. Oktober 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken