

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 (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 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4 Therapiekosten	14
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19

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 4. April 2016 hat Nivolumab (OPDIVO®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. 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(n) 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

„OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen ist, für

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist:

- Docetaxel oder Pemetrexed

oder

- Gefitinib oder Erlotinib
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib
(nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care
Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

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.

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

zu 1. Neben Nivolumab sind im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen:

Afatinib, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nintedanib, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin und Vinorelbin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

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

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten:

- Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013
- Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015
- Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015
- Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015
- Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Crizotinib: Beschluss vom 16. Juni 2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016
- Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016
- Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC², UICC³), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib, teilweise in Abhängigkeit von vorliegenden Treibermutationen, mehrere Therapieoptionen zur Verfügung.

Mit Docetaxel und Pemetrexed liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinienbehandlung vor, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist.

In einer klinischen Studie zeigte Docetaxel gegenüber Best-Supportive-Care einen Vorteil im Gesamtüberleben bei Patienten mit Platin-haltiger Vortherapie⁴. Dieser Vorteil wird allerdings unter Inkaufnahme von relevanten Nebenwirkungen erzielt.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien sind Docetaxel und Pemetrexed, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorhistologie, als therapeutisch vergleichbar anzusehen.

Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen für Gefitinib oder Erlotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei TKI⁵-naiven Patienten mit aktivierenden EGFR⁶-Mutationen lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, weshalb diese unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als gleichermaßen zweckmäßige alternative Vergleichstherapien bestimmt worden sind.

Dem Wirkstoff Crizotinib wurde vom G-BA in der Zweitlinientherapie gegenüber Docetaxel / Pemetrexed ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert. Dieser Beschluss war bis zum 1. Juli 2016 befristet, ein erneutes Nutzenbewertungsverfahren wird zurzeit durchgeführt. Für Patienten mit aktivierenden ALK⁷-Mutationen wird vom G-BA neben Crizotinib deshalb weiterhin auch eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed als Therapieoption und damit als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Afatinib ist zwar Therapielinien-unabhängig zur Behandlung von TKI-naiven Patienten zugelassen, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen wurde vom G-BA allerdings nur in der Erstlinientherapie gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bei Patienten mit EGFR-Mutation Del19 festgestellt.

² International Association for the Study of Lung Cancer

³ Union for International Cancer Control

⁴ Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2000.

⁵ Tyrosinkinase-Inhibitor

⁶ Epidermal Growth Factor Receptor

⁷ Anaplastische Lymphomkinase

Unter Berücksichtigung von Empfehlungen in Leitlinien und der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Afatinib und Crizotinib wird davon ausgegangen, dass Patienten im Anwendungsgebiet, wenn indiziert, bereits mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor oder ALK-Inhibitor vorbehandelt sind. Die Zielpopulation, für die eine Behandlung mit Crizotinib, Erlotinib oder Gefitinib infrage kommt, ist deshalb wahrscheinlich gering.

Den Wirkstoffen Ramucirumab und Osimertinib wurde vom G-BA kein Zusatznutzen attestiert, Nintedanib in Kombination mit Docetaxel zeigte gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Der therapeutische Stellenwert von Nintedanib ist allerdings derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Mit Pembrolizumab steht für das vorliegende Anwendungsgebiet eine weitere zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit ebenfalls noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Osimertinib, Nintedanib, Ramucirumab und Pembrolizumab werden deshalb vom G-BA nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab angesehen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die keine der genannten Therapien angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine weitere zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG⁸ Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

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

Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber dem Wortlaut der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird festgestellt, dass Crizotinib nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden, eine Therapieoption darstellt. Dies ist nötig, da Crizotinib seit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch zur Behandlung von therapienaiven Patienten zugelassen wurde. Weiterhin wird Afatinib in der Aufzählung von Wirkstoffen ergänzt, nach deren Vorbehandlung keine Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib erfolgen soll. Die Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.

⁸ Eastern Cooperative Oncology Group

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist:

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel 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 Docetaxel 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 sowie eine bedeutsame Verringerung von schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen sowie Therapieabbrüchen erreicht wird.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-057 vor.

In dieser randomisierten, offenen, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurden insgesamt 528 Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Nivolumab (292 Patienten) oder Docetaxel (290 Patienten) zugeteilt.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie, die eine Krankheitsprogression während oder nach einer einzigen vorausgegangenen Platin-haltigen Chemotherapie gezeigt haben. Patienten mit einer bekannten aktivierenden EGFR-Mutation oder ALK-Translokation ihres Tumors mussten mit einer EGFR- bzw. ALK-spezifischen Therapie vorbehandelt worden sein. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen ECOG Performance Status von ≤ 1 aufweisen.

Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation lag bei 62 Jahren. Die Studienteilnehmer hatten mehrheitlich einen ECOG Performance Status von 1 (68,9%), waren Raucher (78,7%) und wiesen überwiegend Adenokarzinome (93%) auf. Daten zum EGFR-Mutations- bzw. ALK-Translokationsstatus lagen für nur einen Teil der Patienten (72,5% bzw. 45,4%) vor.

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde immunhistochemisch mittels eines DAKO-Tests ermittelt. Hierfür ist der prozentuale Anteil von Zellen bestimmt worden, die eine positive Membranfärbung für PD-L1 aufwiesen, wobei eine Mindestzahl von 100 Zellen vorliegen musste. Der Test erfolgte anhand von Probenmaterial, das vor dem Studienbeginn entnommen wurde (mehrheitlich vor Beginn der ersten Therapielinie) und überwiegend vom Primärtumor (58,7 %) stammte. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig von ihrem PD-L1-Status. A priori geplante Subgruppenanalysen bezüglich der präspezifizierten PD-L1-Grenzwerte $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ und $\geq 10\%$ waren vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, der Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse erhoben. Nach Abbruch der Studienbehandlung konnten die Patienten weitere systemische Krebstherapien erhalten.

In der präspezifizierten ersten Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 18. März 2015 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab für den Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt. Den Patienten im Docetaxel-Arm der Studie wurde danach eine Weiterbehandlung mit Nivolumab im Rahmen einer Extensionsphase angeboten. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des 1. Datenschnitts vom 18. März 2015 und somit auf Daten, die noch nicht von einem Behandlungswechsel betroffen sind. Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden zudem die Daten aus dem 2. Datenschnitt vom 1. Juli 2015 und dem 3. Datenschnitt vom 18. Februar 2016 ergänzend dargestellt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie CA209-057 als primärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache.

Für die Behandlung mit Nivolumab gegenüber Docetaxel zeigte sich zum Zeitpunkt des für die Bewertung maßgeblichen Datenschnitts vom 18. März 2015 eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio (HR) 0,73; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,60; 0,89]; $p = 0,002$). Die mediane Überlebenszeit im Nivolumab-Arm (12,19 Monate) war gegenüber dem Kontrollarm (9,36 Monate) um 2,83 Monate verlängert. Die für die vorliegende Bewertung ergänzend dargestellten Datenschnitte vom 1. Juli 2015 und 18. Februar 2016 bestätigen dieses Ergebnis.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt zum 1. Datenschnitt vom 18. März 2015 ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1-Status“ mit dem Grenzwert $\geq 5\%$ (Interaktionstest $p < 0,001$) vor. Patienten mit einem PD-L1-Status $\geq 5\%$ wiesen im Nivolumab-Arm mit 18,2 Monaten eine statistisch signifikante mediane Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,43; 95%-KI [0,30; 0,63]; $p < 0,001$) von 10,1 Monaten gegenüber der Kontrollgruppe (8,1 Monate) auf. Patienten mit einem PD-L1-Status $< 5\%$ erzielten im Nivolumab-Arm mit 9,7 Monaten, gegenüber 10,1 Monaten im Kontrollarm, keinen statistisch signifikanten Unterschied der medianen Überlebenszeit.

Für das Gesamtüberleben liegen für das Merkmal „PD-L1-Status“ auch mit den Grenzwerten $\geq 1\%$ (Interaktionstest $p < 0,065$) und $\geq 10\%$ (Interaktionstest $p < 0,001$) ein Hinweis bzw. ein Beleg für eine Effektmodifikation vor.

Bei der Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven nach 7 Monaten schneiden. Die Überlebenszeitkurve des Nivolumab-Arms liegt im Zeitraum bis 6 Monate leicht unterhalb der Kurve des Docetaxel-Arms und anschließend deutlich oberhalb. Da der Abstand zwischen den Kurven in den ersten 6 Monaten deutlich kleiner als im späteren Zeitraum ist und die Kreuzung der Kurven außerdem vor der medianen Überlebenszeit erfolgt, wird das Ergebnis des Effektschätzers nicht als bedeutsam verzerrt angesehen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde in der CA209-057-Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Zum Nachweis einer Progression anhand der RECIST-

Kriterien⁹ wurden bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) verwendet.

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 CA209-057 über den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ 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.

Zwischen dem Nivolumab-Arm (2,33 Monate) und dem Kontrollarm (4,21 Monate) zeigte sich keine statistisch signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (HR 0,92; 95%-KI [0,77; 1,11]; $p = 0,3932$).

Bei der Bewertung der Daten zum PFS ist zu berücksichtigen, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven nach 7 Monaten schneiden. Die Kurve des Nivolumab-Arms liegt im Zeitraum bis 7 Monate unterhalb der Kurve des Docetaxel-Arms und anschließend deutlich oberhalb. Da sich die Kurven darüber hinaus erst nach dem medianen progressionsfreien Überleben schneiden, sind die Angaben zum progressionsfreien Überleben mit Unsicherheiten behaftet und ermöglichen keine plausible Abschätzung des Effektes für diesen Endpunkt.

Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) - Zeit bis zur Verschlechterung

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen LCSS erhoben. Der Mittelwert der sechs Symptomskalen des Fragebogens kann als Average Symptom Burden Index (ASBI) ausgewertet und zur Erhebung der indikationsspezifischen Symptomatik verwendet werden. Die Schwere der Symptome wird auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 100 mm Länge durch den Patienten markiert, wobei 0 dem geringsten und 100 dem stärksten Ausmaß des Symptoms entspricht.

Die Zeit bis zur Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Ausgangserhebung bis zur erstmaligen Zunahme um mindestens 10 mm. Für den ASBI wird eine Minimal Important Difference (MID) von 15 mm als adäquat angesehen. Bezugnehmend auf diesen Kritikpunkt legte der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme Sensitivitätsanalysen unter Verwendung einer MID von 15 mm vor.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Nivolumab-Gruppe (HR 0,71; 95%-KI [0,52; 0,98]; $p = 0,034$). Die Größe der Effektunterschiede ist jedoch nicht mehr als gering.

Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) - Zeit bis zur Verschlechterung

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der VAS des Fragebogens EQ-5D¹⁰, wobei 0 das schlechteste und 100 das beste Ergebnis darstellt.

Die Zeit bis zur Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Ausgangserhebung bis zur erstmaligen Zunahme um mindestens 7 mm. Die in der nicht präspezifizierten Analyse verwendete MID von 7 mm repräsentiert lediglich das untere Ende einer Spanne von 7 mm bis 10 mm. Bezugnehmend auf diesen Kritikpunkt legte der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme Sensitivitätsanalysen unter Verwendung einer MID von 10 mm vor.

⁹ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1

¹⁰ European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions

Im Nivolumab-Arm (4,0 Monate) konnte gegenüber dem Docetaxel-Arm (3,6 Monate) für die MID von 7 mm eine statistisch signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands festgestellt werden (0,4 Monate Vorteil; HR 0,76; 95%-KI [0,59; 0,98]; $p = 0,032$). Auch mit einer MID von 10 mm zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten des Nivolumab-Arms (5,1 Monate) im Vergleich zum Docetaxel-Arm (4,3 Monate) (0,8 Monate Vorteil; HR 0,75; 95%-KI [0,58; 0,97]; $p = 0,030$). Die Größe der Effektunterschiede ist jedoch nicht mehr als gering.

Es liegt zusätzlich ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1-Status“ mit dem Grenzwert $\geq 5\%$ vor. Die Effektmodifikation wurde für die MID von 7 mm und 10 mm beobachtet. Unter Verwendung einer MID von 7 mm (Interaktionstest $p = 0,082$) wiesen Patienten mit einem PD-L1-Status $\geq 5\%$ im Nivolumab-Arm (8,7 Monate) eine statistisch signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gegenüber dem Kontrollarm (7,0 Monate) auf (1,7 Monate Vorteil; HR 0,51; 95%-KI [0,31; 0,83]; $p = 0,006$). Für Patienten mit einem PD-L1-Status $< 5\%$ lag zwischen dem Nivolumab-Arm (2,4 Monate) und dem Kontrollarm (3,3 Monate) kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Unter Verwendung einer MID von 10 mm (Interaktionstest $p = 0,119$) zeigte sich mit einem PD-L1-Status $\geq 5\%$ im Nivolumab-Arm (17,1 Monate) ebenfalls eine statistisch signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands im Vergleich zu der Kontrollgruppe (7,5 Monate) (9,6 Monate Vorteil; HR 0,50; 95%-KI [0,30; 0,84]; $p = 0,009$). Mit einem PD-L1-Status $< 5\%$ lag zwischen dem Nivolumab-Arm (3,0 Monate) und dem Kontrollarm (4,3 Monate) kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie Lebensqualität legt der pharmazeutische Unternehmer Analysen zum Gesamtscore des Fragebogens LCSS sowie der VAS des EQ-5D vor.

Der LCSS-Gesamtscore ist jedoch nicht für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität validiert. Die Ergebnisse zur Symptomatik, erhoben mittels des ASBI des Fragebogens LCSS, wurden bereits, wie auch die Ergebnisse der VAS des EQ-5D, der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Somit sind keine relevanten Daten für eine Bewertung der Effekte von Nivolumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorhanden.

Nebenwirkungen

Die mediane Behandlungsdauer betrug 12,2 Monate im Nivolumab-Arm und 9,8 Monate im Docetaxel-Arm. Nebenwirkungen wurden bis zu 100 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erhoben. Eine Ausnahme bildete die Endpunktkategorie „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“. Diese wurden nur bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab (HR 0,78; 95%-KI [0,61; 1,00]; $p = 0,049$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE war im Nivolumab-Arm (11,96 Monate) gegenüber dem Docetaxel-Arm (6,05 Monate) um 5,91 Monate verlängert. SUE traten im Nivolumab-Arm bei 46,0% und im Docetaxel-Arm bei 50,7% der Patienten auf.

Es liegt zusätzlich ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1-Status“ mit dem Grenzwert $\geq 5\%$ (Interaktionstest $p < 0,110$) vor. Patienten mit einem PD-L1-Status $\geq 5\%$ wiesen im Nivolumab-Arm mit 13,20 Monaten eine statistisch signifikante mediane

Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE (HR 0,57; 95%-KI [0,37; 0,88]; $p = 0,011$) von 8,20 Monaten gegenüber der Kontrollgruppe (5,00 Monate) auf. Patienten mit einem PD-L1-Status $< 5\%$ erzielten im Nivolumab-Arm mit 13,70 Monaten, gegenüber 7,10 Monaten im Kontrollarm, keinen statistisch signifikanten Unterschied in der medianen Zeit bis zum Auftreten eines SUE (HR 0,88; 95%-KI [0,61; 1,27]; $p = 0,499$).

Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)

Es zeigte sich für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Nivolumab-Arms (6,21 Monate) gegenüber dem Docetaxel-Arm (0,66 Monate) in der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (5,55 Monate Vorteil; HR 0,43; 95%-KI [0,35; 0,53]; $p < 0,001$). Zusätzlich traten schwere UE im Nivolumab-Arm (54,4%) bei einer geringeren Anzahl an Patienten als im Docetaxel-Arm (75,4%) auf.

Therapieabbruch wegen UE (CTCAE-Grad 3-4)

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Nivolumab-Arms, wonach im Nivolumab-Arm weniger Patienten die Therapie abgebrochen haben als im Kontrollarm (12,5% versus 20,5%). Auch in der medianen Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber dem Docetaxel-Arm (HR 0,47; 95%-KI [0,31; 0,73]; $p < 0,001$).

Spezifische UE: Alopezie, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3-4)

Für den Endpunkt Alopezie ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Nivolumab- (3,8%) gegenüber der Docetaxel-Gruppe (26,1%) (Relatives Risiko (RR) 0,15; 95%-KI [0,08; 0,27]; $p < 0,001$). Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab (4,2%) gegenüber Docetaxel (42,5%) zeigten sich außerdem für den Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3-4)“ (RR 0,1; 95%-KI [0,06; 0,17]; $p < 0,001$).

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Es zeigt sich, dass durch die Behandlung mit Nivolumab gegenüber Docetaxel eine moderate Verlängerung der medianen Überlebensdauer erzielt wird. Gleichzeitig kommt es unter Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel zu einer bedeutsamen Verringerung von schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen. Anhaltspunkte für positive Effekte von Nivolumab können zudem in den Endpunktkategorien Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand festgestellt werden. Daneben ist das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen unter Nivolumab signifikant geringer als unter Docetaxel.

Für die Endpunktkategorie Mortalität wurden Belege bzw. Hinweise für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1-Status“ mit den Grenzwerten $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ und $\geq 10\%$ gezeigt. Für die Endpunktkategorien Nebenwirkungen und Morbidität liegen zudem Hinweise für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1-Status“ mit den Grenzwert $\geq 5\%$ vor.

Trotz der beobachteten Effektmodifikation wird eine Aufteilung der Gesamtpopulation anhand des PD-L1-Status nicht vorgenommen. Es gibt Hinweise, dass die PD-L1-Expression einer zeitlichen Dynamik sowie einer heterogenen Verteilung innerhalb des Tumorgewebes

unterliegt^{11,12}. Vor den Hintergrund, dass die Ergebnisse der Biopsien zur Bestimmung des PD-L1-Status überwiegend aus der Anamnese zur Erstlinie stammten, erschwert dies Rückschlüsse auf den Einfluss des PD-L1-Status. Gleichzeitig ist die Bestimmung eines möglichen PD-L1-Grenzwertes auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht möglich. Für Patienten mit einem PD-L1-Status $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ und $\geq 10\%$ zeigen sich signifikante Vorteile in der Überlebenszeit. Allerdings zeigen diese Subgruppenanalysen, dass eine stärkere PD-L1-Expression mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert ist, von einer Therapie mit Nivolumab zu profitieren. Es ergeben sich für Patienten mit einem PD-L1-Status $< 5\%$ keine statistisch signifikanten Nachteile im Vergleich zur Kontrollgruppe in den Endpunkten Gesamtüberleben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Gesundheitszustand. Darüber hinaus zeigen sich insbesondere in den Endpunktkategorien schwere unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse bedeutsame positive Effekte für die gesamte Nivolumab-Gruppe.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts verbliebener Unsicherheiten, insbesondere bezüglich eines möglichen Grenzwertes und der Dynamik der PD-L1-Expression, wurde der Zusatznutzen für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwere SUE und Gesundheitszustand trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1-Status“, auf der Grundlage der Gesamtpopulation bewertet. Die beobachtete Effektmodifikation wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet.

Im Ergebnis wird für Nivolumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Docetaxel festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie 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.

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus Studie CA209-057 auf Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib,

¹¹ Fusi A, Festino L, Botti G, Masucci G, Melero I, Lorigan P et al. PD-L1 Expression as a potential predictive biomarker. Lancet Oncol 2015.

¹² Mansfield AS, Murphy SJ, Peikert T, Yi ES, Vasmatazis G, Wigle DA et al. Heterogeneity of programmed cell death ligand 1 expression in multifocal lung cancer. Clin Cancer Res 2016.

Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist, übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom wird meist in fortgeschrittenen Stadien bei Patienten in höherem Lebensalter und reduziertem Allgemeinzustand diagnostiziert. Für Patienten mit ECOG Performance Status von 4 oder 3 und gegebenenfalls 2 wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Best-Supportive-Care festgelegt. Es wurden keine Daten zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber einer Best-Supportive-Care vorgelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zitierten Studien CA-209-153 und Shepherd⁴ sind nicht geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab für die Patientengruppe mit reduziertem Allgemeinzustand zu treffen.

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 Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Nivolumab infrage kommt, bezieht sich auf die Berechnungen der Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Ramucirumab (NSCLC) vom 1. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 (85 657) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 plus die erwartete Inzidenz für 2016 (84 114 + 57 245) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.

Über sieben Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 - 82%.
2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1% der Patienten im Stadium IIIB/IV.
3. Eine nicht-plattenepitheliale Histologie weisen 63,1% der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV auf.
4. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 - 78,5% der Fälle durchgeführt.
5. Es wird angenommen, dass bei 66,3% der NSCLC-Patienten eine Platin-haltige Erstlinienchemotherapie durchgeführt wird.
6. Nach einer Platin-haltige Erstlinienchemotherapie kommt in 31,3 - 44,4% der Fälle eine Zweitlinientherapie infrage.
7. Ein Anteil von 86,8% der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert.

Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

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: 29. 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 nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene 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 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.

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand liegen keine Studiendaten zur Beurteilung des Zusatznutzens vor.

Innerhalb der ersten 3 Monate wurde bei den mit Nivolumab behandelten Patienten eine höhere Sterblichkeit beobachtet. Ärzte sollten den Einsatz von Nivolumab bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf in Kombination mit niedriger oder fehlender Tumor-PD-L1-Expression sorgfältig abwägen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2016).

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Nivolumab wird die entsprechend der Fachinformation für OPDIVO® (Stand: Mai 2016) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt. Die Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körperoberfläche oder Körpergewicht dosiert werden, wird ein Standardpatient (gemäß Mikrozensus 2013) mit einem Körpergewicht von 76,3 kg und einer Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (nach Du Bois 1916).

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, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	alle 14 Tage 3 mg/kg 228,9 mg	26 Zyklen	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	alle 21 Tage 75 mg/m ² 141,8 mg	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	alle 21 Tage 500 mg/m ² 945,0 mg	17 Zyklen	1	17
Erlotinib	kontinuierlich 150 mg 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Gefitinib	kontinuierlich 250 mg 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Crizotinib	kontinuierlich 250 mg 2x täglich	kontinuierlich	365	365

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	alle 14 Tage 3 mg/kg 228,9 mg	26 Zyklen	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>			
BSC: Best-Supportive-Care				

Verbrauch:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	10 mg/ml	228,9 mg	1 x 40 mg	26	26 Dfl.
			2 x 100 mg	26	52 Dfl.
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	20 mg/ml	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Dfl.
Pemetrexed	500 mg	945,0 mg	2 x 500 mg	17	34 Dfl.
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 Tabl.	365	365 Tabl.
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 Tabl.	365	365 Tabl.
Crizotinib	250 mg	500 mg	2 Tabl.	365	730 Tabl.
Jeweils größte Packung Dfl: Durchstechflaschen, Tabl: Tabletten					

- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	10 mg/ml	228,9 mg	1 x 40 mg	26	26 Dfl.
			2 x 100 mg	26	52 Dfl.
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
BSC	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>				
Jeweils größte Packung BSC: Best-Supportive-Care; Dfl: Durchstechflaschen					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
BSC	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>	
Crizotinib	6 087,77 ¹³ € 250 mg, 60 Tabletten	6 086,00 € [1,77 € ¹⁴]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg (8 ml), 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ¹⁴ ; 65,76 € ¹⁵]
Erlotinib	2 887,67 € 150 mg, 30 Tabletten	2 663,74 € [1,77 € ¹⁴ ; 222,16 € ¹⁵]
Gefitinib	3 458,64 € 250 mg, 30 Tabletten	3 262,62 € [1,77 € ¹⁴ ; 194,25 € ¹⁵]
Nivolumab	678,36 € 40 mg (4 ml), 1 Durchstechflasche	639,64 € [1,77 € ¹⁴ ; 36,95 € ¹⁵]
	1 674,78 € 100 mg (10 ml), 1 Durchstechflasche	1 580,64 € [1,77 € ¹⁴ ; 92,37 € ¹⁵]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € ¹⁴ ; 454,16 € ¹⁵]
Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2016 BSC: Best-Supportive-Care		

¹³ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)

¹⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Pemetrexed			
<u>Prämedikation</u> 2 x 4 mg Dexamethason oral Folsäure 350 - 1000 µg oral Vitamin B ₁₂ 1000 µg i.m.	72,04 € 12,13 € 6,71	51 365 6	73,48 € 44,27 € - 88,55 € 4,03 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016) Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.			

Es wurden 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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Der Wirkstoff Vitamin B12 unterliegt den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 25. Februar 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) 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, (3) 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 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 unterschrieben 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 sowie 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 29. April 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 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 6. 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	24. November 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	30. August 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	12. September 2016 27. September 2016 4. Oktober 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfah- rens
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