

# 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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab)**

Vom 15. Dezember 2016

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1    Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	4
2.1.1    Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) (OPDIVO®) gemäß Fachinformation.....	4
2.1.2    Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3    Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
2.2    Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	9
2.3    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4    Therapiekosten .....	10
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>14</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>15</b>

## 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 11. Mai 2016 hat Nivolumab (OPDIVO®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

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

Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 7. Juni 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 15. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO und unter Würdigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente, ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Vemurafenib

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

Ipilimumab

2) Vorbehandelte Patienten:

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

wie folgt:

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

Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib

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

Nivolumab oder Pembrolizumab

2) Vorbehandelte Patienten:

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

Die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie trägt den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht vorbehandelten Melanoms Rechnung.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich daraus, dass der G-BA mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den im durchgeführten Stellungnahmeverfahren eingegangenen Einwendungen Rechnung trägt. Durch eine kurze Befristung des Beschlusses wird dem pharmazeutische Unternehmer zudem ermöglicht, weitere Evidenz zum Vergleich der Kombinationstherapie, bestehend aus Nivolumab und Ipilimumab, mit der neu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zeitnah in ein kommendes Nutzenbewertungsverfahren einzubringen.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre

therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung 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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) (OPDIVO®) gemäß Fachinformation

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

Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

*[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab]*

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib

#### 1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Nivolumab oder Pembrolizumab

#### 2) Vorbehandelte Patienten:

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

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

---

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

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 in Kombination mit Ipilimumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen<sup>2</sup>:

Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib), Dabrafenib (als Monotherapie), Dacarbazin, Ipilimumab (als Monotherapie), Lomustin, Nivolumab (als Monotherapie), Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib), Vemurafenib (als Monotherapie)

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen zur Behandlung des Melanoms grundsätzlich die Strahlentherapie und/oder die Resektion in Betracht.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.

Die Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

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

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

Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib): Beschluss vom 2. Juni 2016

Trametinib (in Kombination mit Dabrafenib): Beschluss vom 17. März 2016

Trametinib (Monotherapie): Beschluss vom 17. März 2016

Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016

Nivolumab: Beschluss vom 7. Januar 2016

Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014

Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014

Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014

Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Mit Talimogen laherparepvec steht eine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Der genannte Wirkstoff wird deshalb vom G-BA nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angesehen.

---

<sup>2</sup> Die immuntherapeutischen Wirkstoffe Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab sowie das Chemotherapeutikum Dacarbazin (als auch Lomustin) sind unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen.

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

Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib sowie den MEK-Inhibitoren Cobimetinib (nur in Kombination mit Vemurafenib) und Trametinib nach Zulassungsstatus verschiedene spezifische Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden alle Arzneimittel bewertet.

In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 6. März 2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 3. April 2014).

Gegenüber Vemurafenib zeigte sowohl die Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib (Beschluss vom 2. Juni 2016) als auch die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib (Beschluss vom 17. März 2016) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die zusätzliche Gabe eines MEK-Inhibitors führte insbesondere zu einer Verlängerung der Überlebensdauer. Für eine Monotherapie mit dem MEK-Inhibitor Trametinib konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 17. März 2016).

Ein Zusatznutzen von Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab gegenüber Vemurafenib ist bisher nicht durch Studien belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine direkt vergleichende Evidenz vorgelegt, die einen Vorteil dieser Wirkstoffe gegenüber einem BRAF-Inhibitor zeigt.

Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren stellen in der Versorgung noch neue Behandlungsoptionen dar. Der G-BA hält es aufgrund der vorliegenden Daten im konkreten Fall allerdings für gerechtfertigt, Vemurafenib plus Cobimetinib sowie Dabrafenib plus Trametinib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien neben Vemurafenib für die Teilpopulation der nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor festzulegen.

#### 1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die Zweitlinientherapie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf nicht vorbehandelte Patienten erweitert. In der Erstlinientherapie von Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor konnte für Ipilimumab vom G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin festgestellt werden (Beschluss vom 5. Juni 2014), da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden.

Dem Wirkstoff Nivolumab wurde vom G-BA gegenüber Dacarbazin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen (Beschluss vom 7. Januar 2016).

Mit Pembrolizumab steht eine weitere in der Versorgung noch neue immuntherapeutische Behandlungsoption zur Verfügung. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber Ipilimumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 4. Februar 2016), insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender/schwerer Nebenwirkungen erreicht wurden.

Nivolumab und Pembrolizumab stellen in der Versorgung noch neue Behandlungsoptionen dar. Der G-BA hält es aufgrund der vorliegenden Daten im konkreten Fall für gerechtfertigt, Nivolumab und Pembrolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor festzulegen.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sind Dacarbazin und Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht (mehr) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

## 2) Vorbehandelte Patienten

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

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studie vorgelegt wurde, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

#### 1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens und im Stellungnahmeverfahren Daten der Studien CA209-067 und CA209-069 vor.

Die Studie CA209-067 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Parallelgruppenstudie. Teilnehmen konnten nicht vorbehandelte Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-wildtyp oder BRAF-V600-mutierten Melanom. Diese wurden im Verhältnis 1:1:1 in einen Nivolumab plus Ipilimumab-Arm, einen Ipilimumab-Arm und einen Nivolumab-Arm randomisiert.

Unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind für die Nutzenbewertung nur diejenigen Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor relevant, die mit Nivolumab oder mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens zur Studie CA209-067 lediglich die Ergebnisse des Vergleichs von Ipilimumab versus Nivolumab plus Ipilimumab vor. Ipilimumab stellt jedoch auf Basis der vorliegenden Evidenz keine zweckmäßige Therapieoption mehr dar.

Daten zu nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor, die mit Nivolumab behandelt wurden, liegen dem G-BA nicht vor.

Bei der Studie CA209-069 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab oder einer Behandlung mit Ipilimumab randomisiert zugeteilt.

Die Studie CA209-069 ist nicht geeignet einen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßiger Vergleichstherapie nachzuweisen.

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor ist der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt wurden, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

## 2) Vorbehandelte Patienten

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für vorbehandelte Patienten ist der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studie vorgelegt wurde, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

### 2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

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

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie CA209-067 vergleicht in drei Behandlungsarmen eine Ipilimumab Monotherapie mit einer Nivolumab Monotherapie und einer Kombinationstherapie, bestehend aus Nivolumab und Ipilimumab.

Vom pharmazeutischen Unternehmer werden im Dossier jedoch nur Daten zum Vergleich der neu zugelassenen Kombinationstherapie mit der Ipilimumab Monotherapie vorgelegt, die allerdings nicht mehr von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.

Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Evidenzlage und der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet und unter dem Aspekt der Versorgungsrelevanz ist die Bewertung des direkten Vergleiches der Nivolumab Monotherapie mit der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab auf Basis der Studie CA209-067 geboten.

Zur Versorgungsrelevanz führt die EMA im aktuellen EPAR aus, dass der klinische Nutzen der Kombinationstherapie bei Patienten mit Tumor-PD-L1-Expressionsstatus >1% gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab kritisch zu sehen ist.

Wesentliche Daten, die einen direkten Vergleich von Nivolumab mit der Kombinationstherapie ermöglichen würden, liegen dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Beschlussfassung bereits vor. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass der pharmazeutische Unternehmer der EMA bis zum 31. März 2017 den finalen Bericht der Studie CA209-067 einzureichen hat und dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer weitere Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten ermöglicht, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB bedeutsam sein können.

Aus den genannten Gründen ist es gerechtfertigt, den vorliegenden Beschluss bis zum 15. Juni 2017 zu befristen.

Der pharmazeutische Unternehmer wird aufgefordert, mit Ablauf der Befristung die vollständigen Studienergebnisse zum Vergleich der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Nivolumab für die Patientengruppe 1b) im Dossier vorzulegen.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

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

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

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

Die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom bezieht sich auf die Bestimmung der Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Pembrolizumab (Melanom) vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

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: 17. November 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](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 in Kombination mit Ipilimumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

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

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

Folgende Wirkstoffe sind in den jeweiligen Teilpopulationen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst:

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

Vemurafenib, Vemurafenib plus Cobimetinib, Dabrafenib plus Trametinib

### 1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Nivolumab, Pembrolizumab

### 2) Vorbehandelte Patienten

Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Cobimetinib plus Vemurafenib, Trametinib plus Dabrafenib, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Lomustin, Dacarbazin

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden Angaben zu diesen Wirkstoffen gemeinsam in den entsprechenden Tabellen abgebildet.

### Behandlungsdauer:

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

### Lomustin

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

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dabrafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Trametinib <sup>3</sup>	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Cobimetinib <sup>4</sup>	21 x pro 28-Tage-Zyklus	13	21	273
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Nivolumab <i>Kombination</i>	Initiale Behandlung:			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
	Folgebehandlung:			
	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20	1	20
Nivolumab <i>Monotherapie</i>	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Lomustin <sup>5</sup>	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8	1	8
Dacarbazin	5 x pro 21 Tage-Zyklus	17	5	85
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17

#### 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 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

<sup>3</sup> In der Kombination mit Dabrafenib laut zugelassenem Anwendungsgebiet.

<sup>4</sup> In der Kombination mit Vemurafenib laut zugelassenem Anwendungsgebiet.

<sup>5</sup> Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich jedoch nicht benennen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Vemurafenib	2 x 960 mg	1920 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabl. mit 240 mg
Dabrafenib	2 x 150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 Kaps. mit 75 mg
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 Tabl. mit 2 mg
Cobimetinib	60 mg	60 mg	3 x 20 mg	273	819 Tabl. mit 20 mg
Ipilimumab	3 mg/kg KG	228,9 mg	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 Dfl. mit 50 mg 4 Dfl. mit 200 mg
Nivolumab <i>Kombination</i>	1 mg/kg KG	76,3 mg	2 x 40 mg	4	8 Dfl. mit 40 mg
	3 mg/kg KG	228,9 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	20	20 Dfl. mit 40 mg 40 Dfl. mit 100 mg
Nivolumab <i>Monotherapie</i>	3 mg/kg KG	228,9 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Dfl. mit 40 mg 52 Dfl. mit 100 mg
Pembrolizumab	2 mg/kg KG	152,6 mg	4 x 50 mg	17	68 Dfl. mit 50 mg
Lomustin	70 - 100 mg/m <sup>2</sup>	132,3 bis 189 mg	4 x 40 bis 5 x 40 mg	8	32 bis 40 Kaps. mit 40 mg
Dacarbazin	Behandlungsmodus: 5 x pro 21 Tage-Zyklus				
	200 – 250 mg/m <sup>2</sup>	378 bis 472,5 mg	2 x 200 bis 1 x 500 mg	85	170 Dfl. mit 200 mg bis 85 Dfl. mit 500 mg
	Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage-Zyklus				
	850 mg/m <sup>2</sup>	1 606,5 mg	1 x 200 mg 1 x 500 mg 1 x 1 000 mg	17	17 Dfl. mit 200 mg 17 Dfl. mit 500 mg 17 Dfl. mit 1 000 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vemurafenib	1 892,20 € 240 mg, 56 Tabletten	1 785,64 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 104,79 € <sup>8</sup> ]
Dabrafenib	7 443,00 € 75 mg, 120 Hartkapseln	7 019,43 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 421,80 € <sup>8</sup> ]
Trametinib	4 981,10 € 2 mg, 30 Tabletten	4 698,13 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 281,20 € <sup>8</sup> ]
Cobimetinib <sup>6</sup>	7 164,93 € 20 mg, 63 Tabletten	6 757,24 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 405,92 € <sup>8</sup> ]
Ipilimumab	3 957,73 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	3 733,21 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 222,75 € <sup>8</sup> ]
	15 658,95 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	1 4766,17 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 891,01 € <sup>8</sup> ]
Nivolumab	678,36 € 40 mg, 1 Durchstechflasche	639,64 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 36,95 € <sup>8</sup> ]
	1 674,78 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	1 580,64 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 92,37 € <sup>8</sup> ]
Pembrolizumab	2 095,38 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	1 977,22 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 116,39 € <sup>8</sup> ]
Lomustin	748,07 € 40 mg, 20 Hartkapseln	579,01 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 167,29 € <sup>8</sup> ]
Dacarbazin	415,56 € 200 mg, 10 Durchstechflaschen	282,79 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 131,00 € <sup>8</sup> ]
	112,13 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	72,78 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 37,58 € <sup>8</sup> ]
	213,27 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche	130,71 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 80,79 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

<sup>6</sup> Vorläufige Kosten des Arzneimittels, da die Erstattungsbeitragsverhandlungen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch andauern.

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

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

### Sonstige GKV-Leistungen:

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

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 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

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

#### **4.      Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 12. Oktober 2015, eingegangen am 14. Oktober 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Dezember 2015 statt.

Am 7. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer 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 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 8. Juni 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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. September 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Oktober 2016 statt.

Mit Schreiben vom 24. Oktober 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 21. November 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 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	18. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. November 2016 15. November 2016 29. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfah- rens, erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken