



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: Hodgkin-Lymphom)

Vom 15. Juni 2017

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.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4 Therapiekosten	9
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

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 21. November 2016 hat Nivolumab (OPDIVO®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Dezember 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 3. April 2017 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 als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

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:

Doxorubicinhydrochlorid, Bleomycinsulfat, Lomustin, Vincristinsulfat, Prednison, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Prednisolon, Vindesinsulfat, Etoposidphosphat, Ifosfamid, Procarbazinehydrochlorid, Vinblastinsulfat.

zu 2. Als nicht medikamentöse Behandlungen kommen die allogene und autologe Stammzelltransplantation, die Strahlentherapie und die operative Resektion in Betracht.

zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

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

Laut Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten können die Patienten eine allogene oder eine weitere autologe Stammzelltransplantation erhalten. Die allogene Stammzelltransplantation kann für junge Chemotherapie-sensible Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden, obgleich sie keinen Standard für Hodgkin-Lymphom-Patienten mit einem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation darstellt. Die entsprechenden Patienten sollten vor der Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation idealerweise eine komplette Remission erreicht haben. Für Patienten, die nach einer autologen Stammzelltransplantation ein spätes Rezidiv erleben, kann eine weitere Hochdosischemotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.

Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten kommen außerdem Strahlen- oder Chemotherapien oder Best-Supportive-Care infrage. Eine Standardtherapie, die regelhaft anderen Therapieoptionen vorzuziehen wäre, lässt sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht bestimmen. Es sollten mehrere Therapieoptionen im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes abgebildet werden, bestenfalls besteht in der Vergleichsgruppe einer Studie die Möglichkeit aus den in Betracht kommenden Therapien auszuwählen. Bei einer Beschränkung auf nur bestimmte Optionen wäre zu begründen, inwieweit damit eine Therapie nach Maßgabe des Arztes abgebildet werden wird.

Die alleinige Strahlentherapie kann bei Patienten mit lokalisiertem Rezidiv erwogen werden, die keine B-Symptome oder Anämie aufweisen und außerhalb des initialen Strahlenfeldes rezidivieren. Die lokale Strahlentherapie kann in palliativer Therapieintention eingesetzt werden.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt gefasst:

Für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

– allogene Stammzelltransplantation

oder

- HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)

Für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

Änderungsbedarf ergibt sich aus folgenden Gründen:

Bei der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in zwei Patientenpopulationen unterteilt: „Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“ und „Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen“.

Unter Würdigung der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente und Einblicke in die Versorgungsrealität wird von dieser Unterteilung im vorliegenden Beschluss aus den folgenden Gründen abgesehen. Die allogene oder autologe Stammzelltransplantation gehören aus klinischer Sicht zu den Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet, stellen jedoch keinen regelhaften Standard dar. Eine erneute autologe Stammzelltransplantation kommt nur in Einzelfällen bei entsprechendem Therapieerfolg der vorherigen autologen Stammzelltransplantation in Betracht, u.a. bei langer Remissionsdauer. Die Therapieentscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation ist im hohen Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Diese Therapie weist als einzige ein kuratives Potential, jedoch auch bedeutsame Risiken auf, so dass selbst bei Vorliegen der patientenindividuellen medizinischen Voraussetzungen sowie einer gegebenen Spenderverfügbarkeit die allogene Stammzelltransplantation nicht die alleinige Therapieoption für Patienten darstellt, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen.

Demzufolge ist aus klinischer Sicht und der Versorgungsrealität entsprechend, die Therapieentscheidung bei Patienten in der vorliegenden fortgeschrittenen Therapiesituation eines Hodgkin Lymphoms individuell sehr unterschiedlich. Demzufolge wird für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet die „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien“ als zweckmäßige Vergleichstherapie dem vorliegenden Beschluss zugrunde gelegt. Die allogene und autologe Stammzelltransplantation ist somit nach wie vor von der zweckmäßigen Vergleichstherapie – im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes – umfasst.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bleibt hiervon unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (cHL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Mangels verfügbarer RCTs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmigen Nivolumab-Studien CA209-205 und CA209-039 sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie die retrospektive Studie Cheah 2016 herangezogen.

Die Studie CA209-205 ist die Zulassungsstudie von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Beide Studien sind einarmig, offen, nicht vergleichend und multizentrisch angelegt. In die Studie CA209-205 wurden Patienten mit cHL nach nicht erfolgreicher ASCT eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Daten einer Teilpopulation von 137 Patienten vor, deren Vorbehandlung eine ASCT mit nachfolgender Behandlung mit Brentuximab Vedotin umfasste. Bei dieser Teilpopulation lag dem Anwendungsgebiet entsprechend zum Studieneinschluss ein Versagen der letzten Behandlung oder ein Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit vor. In die Studie CA209-039 wurden Patienten mit verschiedenen behandlungsrefraktären malignen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Daten einer Teilpopulation von 15 Patienten mit cHL vor, deren Vorbehandlung eine ASCT mit nachfolgender Behandlung mit Brentuximab Vedotin umfasste. Auch diese Patienten waren refraktär oder wiesen ein Rezidiv auf. Insgesamt legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zu 152 Patienten vor, die mit Nivolumab behandelt wurden.

In der Studie Cheah 2016 wurden Patienten eingeschlossen, die die Diagnose cHL aufwiesen, wegen eines Rezidivs oder wegen Refraktärität mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden und eine Krankheitsprogression zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin aufwiesen und nach dieser Krankheitsprogression mit einer individuellen Therapiestrategie behandelt wurden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien ist aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Eignung der Patientenpopulation der Studie Cheah 2016

Der pharmazeutische Unternehmer weist nicht nach, dass die Population der Studie Cheah 2016 geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Es ist unklar, wie viele der Patienten die erforderliche Vorbehandlung (ASCT gefolgt von einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin) erhielten. Des Weiteren ist der Publikation Cheah 2016 zu entnehmen, dass ein relevanter Teil der Patienten mit im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffen behandelt wurde.

Die Vergleichbarkeit der Cheah-Studie 2016 mit den Nivolumab-Studien ist weiter dadurch eingeschränkt, dass die Patienten in der Cheah-Studie 2016 ca. 5 bis 6 Jahre jünger sind als die Patienten in den Nivolumab-Studien und dass ein relativ großer Patientenanteil in der

Cheah Studie 2016 mit experimentellen Therapien behandelt wurde, die schwierig zu quantifizieren sind.

Kein Nachweis der Ähnlichkeit der Studienpopulationen

Da der pharmazeutische Unternehmer weder zu den Nivolumab-Studien noch zur Studie Cheah 2016 Daten für die jeweils interessierende Teilpopulation (Patienten, die nach einer ASCT und anschließenden Behandlung mit Brentuximab Vedotin refraktär waren oder ein Rezidiv aufwiesen) vorlegt, weist er nicht nach, dass die interessierenden Teilpopulationen dieser Studien ausreichend ähnlich sind.

Endpunkte und Effekte

Des Weiteren liegen nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zum Vergleich von Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Außerdem liegen die Effekte nicht in einer Größenordnung, dass sie nicht auch allein durch die Einwirkung von verzerrenden Faktoren erklärbar sein könnten.

Gesamtbewertung / Fazit

Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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). Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz bei cHL insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.

Zur Berechnung der Patienten in der Zielpopulation verwendet der pharmazeutische Unternehmer zwei Rechenwege. Im ersten Rechenweg ermittelt er 175 Patienten mit cHL, die eine ASCT erhalten haben, aus dem Jahresbericht 2015 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST). Auf Grundlage der altersgruppenspezifischen Neuerkrankungsfälle des Hodgkin Lymphoms des Jahres 2012 laut Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) ermittelt der pharmazeutische Unternehmer einen Anteil der Patienten ab 20 Jahren von 90,2 %, den er zur Bestimmung der erwachsenen Patienten heranzieht. Die Berücksichtigung von lediglich Patienten ab einem Alter von 20 Jahren durch den pharmazeutischen Unternehmer führt zu einer geringfügigen Unterschätzung der Zielpopulation. Im nächsten Schritt reduziert der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation um den Anteil der Patienten mit nodulärem Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (NLPHL) von 5 % und geht somit von 150 ASCT pro Jahr bei erwachsenen Patienten mit cHL aus.

Im zweiten Rechenweg ermittelt der pharmazeutische Unternehmer die Anzahl der erwachsenen Patienten mit cHL, die potentiell für eine ASCT infrage kommen. Die Grundlage bildet die prognostizierte Anzahl von 2400 Neuerkrankungsfällen des Hodgkin Lymphoms für das Jahr 2016 laut Robert Koch Institut. Bei einem Anteil von 90,2 % der Patienten ab 20 Jahren ergeben sich 2.165 Patienten. Auf Basis einer eigenen Prognose des pharmazeutischen Unternehmers durch Extrapolation der Neuerkrankungsfälle bei Patienten ab 20 Jahren zwischen den Jahren 1999 und 2012 laut ZfKD ergeben sich 2.053 Patienten. Unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten mit cHL (95 %) ermittelt der pharmazeutische Unternehmer 1.950 bis

2.057 erwachsene Patienten mit cHL. Unter der Annahme einer Rezidivrate nach Erstlinientherapie von 15 % der Patienten (Dossierbewertung und G-BA-Beschluss zu Brentuximab Vedotin (BV) aus dem Jahr 2013), ergeben sich 293 bis 309 Patienten mit cHL, die prinzipiell für eine ASCT nach Erstlinientherapie in Frage kommen. Der pharmazeutische Unternehmer reduziert diese Patientenpopulation um den Anteil von 30 % der neu erkrankten erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom > 65 Jahre, da diese laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht für eine ASCT in Frage kommen und deswegen vom Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht umfasst sind. Es ergeben sich somit 205 bis 216 erwachsene Patienten mit cHL, die eine ASCT erhalten haben. Allerdings führt die Bestimmung der Patienten, die für eine ASCT infrage kommen, allein über die Altersgrenze von 65 Jahren, zu Unsicherheit, da laut aktuell gültiger Leitlinien (AWMF) auch entsprechend ältere Patienten mit gutem körperlichen Zustand und ohne Begleiterkrankungen für eine ASCT infrage kommen können. Umgekehrt können jüngere Patienten nicht für eine ASCT infrage kommen, da neben dem Alter noch andere Faktoren einen Einfluss auf die Eignung für eine ASCT haben.

Insgesamt ergibt sich aus beiden Rechenwegen eine Spanne von 150 bis 216 Patienten mit cHL, die eine ASCT erhalten haben.

Der pharmazeutische Unternehmer setzt einen Anteil von 52 % bis 57 % an, um die Patienten zu bestimmen, die nach ASCT aufgrund einer Progression eine weitere Therapie, z. B. mit Brentuximab Vedotin benötigen (AETHERA-Studie). Daraus ergeben sich 78 bis 123 erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach ASCT. Entsprechend der progressionsfreien Überlebensrate von Brentuximab Vedotin von 14 % bis 44 % nach 24 Monaten (Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin 2012), setzt der pharmazeutische Unternehmer den Anteil von 56 bis 86 % an für die Patienten, die im Anschluss an eine ASCT und Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine Progression erleiden oder bei denen die Behandlung mit Brentuximab Vedotin aufgrund fehlenden Ansprechens abgebrochen werden muss. Die Patientenanteile, die aufgrund einer Progression nach einer ASCT beziehungsweise nach anschließender Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine weitere Therapie benötigen, sind unsicher, weil der pharmazeutische Unternehmer zu deren Bestimmung die progressionsfreien Überlebensraten nach der ersten ASCT bzw. nach 2 Jahre nach Behandlungsbeginn mit Brentuximab Vedotin heranzieht, die auch Patienten einschließen, die im Beobachtungszeitraum versterben. Dadurch kann es zu einer Überschätzung der entsprechenden Anteile kommen.

Es ergibt sich eine Anzahl von 44 bis 106 Patienten in der Zielpopulation. Unter Berücksichtigung eines Anteils der GKV von 86,5 % geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Anzahl von 38 bis 92 GKV-Patienten in der Zielpopulation aus.

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.

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: 6. April 2017):

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 klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2017).

Therapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien“ sind viele und in ihrer Art sehr unterschiedliche Behandlungsoptionen umfasst. Hierzu zählen zum einen nicht-medikamentöse Therapien wie die allogene Stammzelltransplantation, die autologe Stammzelltransplantation oder die Strahlentherapie, zum anderen die Arzneimitteltherapie unter Auswahl von verschiedenen zytotoxischen Chemotherapien. Zudem ist von der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch das Behandlungskonzept einer Best-Supportive-Care umfasst, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten soll.

Dabei lässt sich keine Behandlungsoption benennen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet einen regelhaft angewendeten Standard darstellen würde. Viel mehr ist die Therapieentscheidung für eine dieser Optionen im hohen Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Nivolumab kann in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein. Dieser Aspekt ist auch noch einmal deutlich aus den Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger im vorliegenden Verfahren hervorgegangen. Hierzu zählen auch sehr persönlich geprägte Abwägungsentscheidungen des Patienten nach Aufklärung über die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen durch den behandelnden Arzt. Zudem ist bezüglich der allogenen Stammzelltransplantation der Aspekt der Spenderverfügbarkeit in der Versorgungsrealität zu berücksichtigen.

In Anbetracht dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation hält es der G-BA im vorliegenden Fall nicht für zielführend bzw. erachtet es nicht für sachgerecht, konkrete Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Der G-BA stellt daher fest, dass die Therapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind.

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.

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	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich			

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).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Dfl. mit 40 mg 52 Dfl. mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien	Patientenindividuell unterschiedlich				

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 ge- setzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nivolumab	534,88 € 40 mg, 1 Durchstechflasche	504,10 € [1,77 € ² ; 29,01 € ³]
	1 320,73 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	1 246,44 € [1,77 € ² ; 72,52 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berück- sichtigung der Zulassung und der Vortherapien	Patientenindividuell unterschied- lich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen werden nicht abgebildet.

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

² Rabatt nach § 130 SGB V.

³ Rabatt nach § 130a SGB V.

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 Apotheken-einkaufspreis 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 19. Februar 2016, eingegangen am 22. Februar 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 18. April 2016 statt.

Am 16. Dezember 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. Dezember 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 30. März 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. April 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. April 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2017 statt.

Mit Schreiben vom 11. Mai 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. Mai 2017 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. Juni 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Mai 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Mai 2017 30. Mai 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juni 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juni 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken