

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: Plattenepithel- karzinom im Kopf-Hals-Bereich)

Vom 17. November 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	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten	14
3. Bürokratiekosten	23
4. Verfahrensablauf	23

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 folgenden 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 28. April 2017 hat Nivolumab (Opdivo®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN)

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 26. Mai 2017, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 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. September 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 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

Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN)

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung).

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 dagegensprechen.

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 5.0 vom 10.07.2017. 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 Anwendungsgebiet Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bleomycin, Carboplatin, Cetuximab, Cisplatin, Docetaxel, 5-Fluorouracil, Methotrexat

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Resektion und/oder die Strahlentherapie in Betracht. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten wird allerdings davon ausgegangen, dass eine Resektion und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.

Die Durchführung einer Resektion und/oder Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zu den in Betracht kommenden Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Demnach liegt keine hochwertige Evidenz auf Basis von systematischen Reviews vor. In den recherchierten Leitlinien erfolgt teils eine umfassende Betrachtung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich, teils werden nur bestimmte Lokalisationen adressiert, wie Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und der Speiseröhre.

Ausgehend von den zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen lässt sich nach den Leitlinien eine Standardtherapie für die Behandlung von Patienten mit Progression während oder nach einer vorangegangenen platinhaltigen Chemotherapie, die regelhaft anderen Behandlungsoptionen vorzuziehen wäre, nicht ableiten. Zu den Behandlungsoptionen bei einer späten Progression zählt auch eine Re-Therapie mit Platin-basierter Chemotherapie, sofern die patientenindividuellen Voraussetzungen hierfür vorliegen.

Grundsätzlich erfolgt die Behandlung mit palliativer Therapieintention und ist abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der vorangegangenen Chemotherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten.

Hiervon ausgehend wird als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich mit Progression während oder nach einer vorangegangenen platinhaltigen Chemotherapie eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes bestimmt (Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung).

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

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-141 (CheckMate 141) heran, bei der es sich auch um die pivotale Zulassungsstudie für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Nivolumab handelt.

Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie zum Vergleich von Nivolumab gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes (Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel).

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf) im Stadium III/IV mit Tumorprogression oder einem Rezidiv nach platinbasierter Chemotherapie. Die Tumorprogression oder das Rezidiv musste während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer Platin-basierten Chemotherapie festgestellt worden sein. Die Platin-basierte Therapie konnte adjuvant, primär (jeweils als Radiochemotherapie), bei Rezidiv oder im metastasierten Stadium durchgeführt worden sein. Eine kurative Behandlungsoption – Operation oder Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie – kam für die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht in Betracht.

Insgesamt wurden 361 Patienten in einem Verhältnis 2:1 randomisiert: 240 in den Nivolumab-Arm und 121 in den Vergleichs-Arm. Die Therapie nach Maßgabe des Arztes (Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel) wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt.

Die Patienten wiesen zu Studienbeginn einen guten Allgemeinzustand auf, entsprechend einem ECOG-Status von 0 bis 1, und waren im Durchschnitt ca. 59 Jahre alt.

Die Studie wurde im Zeitraum Mai 2014 bis September 2016 an 55 Studienzentren in Ländern in Nord- und Südamerika, Europa und Asien durchgeführt.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen des 2. Datenschnitts vom 20.09.2016 (finale Analyse).

Zur Studienpopulation

In die Studie CA209-141 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die gegenüber einer Platin-basierten Therapie resistent bzw. refraktär sind (frühe Progression während oder kurz nach platinbasierter Therapie), entsprechend dem Einschlusskriterium, dass die Tumorprogression oder der Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer Platin-basierten Chemotherapie festgestellt worden sein musste.

Das Anwendungsgebiet von Nivolumab umfasst allerdings auch Patientinnen und Patienten mit einer erst später aufgetretenen Progression bzw. entsprechend langer Remissionsdauer nach initialer Platin-basierter Therapie. Diese Patientenpopulation wurde in Studie CA209-141 jedoch nicht untersucht, womit eine bewertungsrelevante Diskrepanz zwischen der Studienpopulation und der Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet vorliegt. Für diese Patienten kann, sofern hierfür die Voraussetzungen vorliegen, z.B. in Hinblick auf die damit verbundenen Toxizitäten, im Rahmen der patientenindividuellen Therapie auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommen, insbesondere bei einer entsprechend langen Remissionsdauer nach initialer Platin-basierter Therapie.

Daher hält es der G-BA für sachgerecht die Bewertung des Zusatznutzens für die folgenden Patientengruppen getrennt vorzunehmen:

- a) Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie
- b) Patienten mit einer späten Progression nach einer Platin-basierten Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt

In der Studie CA209-141 wurde eine Resistenz bzw. Refraktärität gegenüber einer Platin-basierten Therapie (frühe Progression während oder kurz nach Platin-basierter Therapie) über den Grenzwert von 6 Monaten operationalisiert: Tumorprogression oder Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer Platin-basierten Chemotherapie. Wie auch von den Stellungnehmern im vorliegenden Verfahren vorgetragen, basiert die „6-Monatsgrenze“ dabei nicht auf wissenschaftlichen Erkenntnissen oder einer konkreten medizinischen Rationale und stellt eine artifizielle bzw. eine in der Vergangenheit bei der Planung von klinischen Studien gewählte Grenze dar. Die „6-Monatsgrenze“ entspricht jedoch dem üblichen Vorgehen in klinischen Studien in der vorliegenden Indikation und wird zum Zwecke der Operationalisierung gemeinhin akzeptiert. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Bewertung dieser Grenzwert als Operationalisierung akzeptiert, jedoch wird für die Definition der Patientengruppen (frühe/späte Progression) nicht auf die „6-Monatsgrenze“ abgestellt.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes umfasst eine Chemotherapie, eine Strahlentherapie und/oder eine Operation, bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Als Chemotherapie kommt für Patienten mit einer späten Progression nach einer Platin-basierten Therapie zusätzlich auch eine Re-Therapie mit Platin-basierter Chemotherapie in Betracht, sofern die patientenindividuellen Voraussetzungen hierfür vorliegen.

In der Studie konnten die Prüfarzte zwischen 3 medikamentösen Therapien, jeweils als Monotherapie, wählen: Cetuximab (nur in den Ländern mit entsprechender Zulassung), Methotrexat oder Docetaxel. Cetuximab wurde ausschließlich in Studienzentren in den USA verwendet. Von den genannten Arzneimitteln ist nur Methotrexat als Monotherapie im Anwendungsgebiet zugelassen. Für Cetuximab und Docetaxel liegen in Deutschland keine Zulassungen als Monotherapie vor.

Für die vorliegende Bewertung wird die Methotrexat-Teilpopulation der Studie herangezogen, die vom G-BA als eine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie angesehen wird. Die Ergebnisse zu der Methotrexat-Teilpopulation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend dargestellt.

Da die Entscheidung des Prüfarztes über die Therapie für den Fall der Zuordnung zum Vergleichs-Arm der Studie bereits vor Randomisierung getroffen wurde, bleibt die Randomisierung auch für die Methotrexat-Teilpopulation erhalten. Insgesamt sollten im Vergleichs-Arm 52 Patientinnen und Patienten mit Methotrexat behandelt werden. Im Nivolumab-Arm wurde Methotrexat für 119 Patientinnen und Patienten im Falle der Zuordnung zum Vergleichs-Arm vorgesehen. Die Methotrexat-Teilpopulation enthält somit knapp die Hälfte aller Patienten der Gesamtpopulation der Studie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

a) Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie

Für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Methotrexat (Hazard Ratio: 0,62 [0,44; 0,89], $p = 0,008$). Die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 7,5 Monate gegenüber 4,4 Monaten in der Methotrexat-Gruppe, womit unter Nivolumab eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,1 Monaten im Median erzielt worden ist.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied: in der Nivolumab-Gruppe lag das PFS im Median bei 2,00 Monaten gegenüber 2,20 Monaten in der Methotrexat-Gruppe (Hazard Ratio: 0,88 [0,63; 1,24], $p = 0,451$).

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 vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde in der Studie von den Patienten dokumentiert und mittels des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) sowie des Fragebogens EORTC QLQ-H&N35 erhoben. Bei letzterem handelt es sich um einen Fragebogen, mit dem spezifisch die Symptomatik bei Kopf-Hals-Tumoren adressiert wird.

Aus diesen Fragebögen konnten in der Studie jedoch keine aussagekräftigen Daten gewonnen werden, da der Anteil an Patienten, von denen keine Daten vorliegen, bereits zu frühen Auswertungszeitpunkten sehr hoch ist. Somit lässt sich nicht beurteilen, inwieweit sich Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat auf die Symptomatik der Erkrankung auswirkt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) aus dem Fragebogen EQ-5D erhoben, auf welcher der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung auf einer Skala von 0 bis 100 beantwortet.

Da auch hier, wie bereits bei den anderen patientenberichteten Endpunkten der Studie, der Anteil an Patienten, von denen keine Daten vorliegen, bereits zu frühen Auswertungszeitpunkten sehr hoch ist, sind die Daten zum Gesundheitszustand nicht

aussagekräftig. Somit lässt sich nicht beurteilen, inwieweit sich Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat auf den patientenberichteten Gesundheitszustand auswirkt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus aus dem krebspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Analog zu der Situation hinsichtlich der Erhebung der Symptomatik mit diesem Fragebogen, konnten in der Studie auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine aussagekräftigen Daten gewonnen werden, da der Anteil an Patienten, von denen keine Daten vorliegen, bereits zu frühen Auswertungszeitpunkten sehr hoch ist. Somit lässt sich nicht beurteilen, inwieweit sich Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen werden die Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ohne Progress der Grunderkrankung herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu jeder Patient in der Studie hat mindestens einmal ein unerwünschtes Ereignis (UE) erfahren, sowohl unter der Behandlung mit Nivolumab als auch unter der Behandlung mit Methotrexat. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden daher nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 49,1 % und in der Methotrexat-Gruppe bei 47,8 % der Patienten auf. In der statistischen Analyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Von unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UE)“ eingestuft wurden (CTCAE Grad 3 oder 4), waren in beiden Behandlungsgruppen der Studie der überwiegende Anteil der Patienten betroffen (62,1 % bzw. 65,2 %), ohne statistisch signifikantem Unterschied hinsichtlich der gesamten Patientenpopulation. In der Subgruppenanalyse der schweren UE nach Region (mit den Subgruppen Nordamerika, Europa, Rest der Welt) zeigt sich eine Effektmodifikation: Für die Regionen Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika) geht aus der statistischen Analyse (aggregierte Subgruppe Europa und Rest der Welt) eine statistisch signifikante deutliche Verringerung von schweren UE für die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat hervor. Für die Region Nordamerika zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Subgruppen Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika) schließen zwar die für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung maßgebliche Region (Europa) ein, jedoch wird die Region Nordamerika unter Berücksichtigung des Aspekts einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Versorgungssysteme als relevant für die Interpretation der Studienergebnisse angesehen. Daher wird in der vorliegenden Bewertung der schweren UE vorwiegend auf die Ergebnisse für die gesamte Methotrexat-Teilpopulation abgestellt.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es in beiden Behandlungsgruppen, ohne statistisch signifikantem Unterschied.

Spezifische UE

Als spezifische UE wurden UE auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt sowie UE, die für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Für die spezifischen UE „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ sowie „Kopfschmerz“ zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat.

Für den spezifischen UE „Schleimhautentzündung“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat

Für immunvermittelte UE liegen keine validen Daten vor. In der Studie wurden Immunvermittelte Nebenwirkungen auf Basis von selektiert ausgewählten unerwünschten Ereignissen und Gabe immunmodulierender Medikamente erhoben. Diese Operationalisierung stellt keine messichere Operationalisierung für immunvermittelte Nebenwirkungen dar und wird nicht berücksichtigt. Mit seiner Stellungnahme verweist der pharmazeutische Unternehmer lediglich auf die bereits mit dem Dossier vorgelegten Daten, neue Auswertungen mit einer relevanten Operationalisierung wurden nicht vorgelegt.

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte „schwerwiegende UE“ und „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Nivolumab gegenüber der Behandlung mit Methotrexat auf. Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4) zeigt sich nur in den Subgruppenanalysen für die Regionen Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika) eine statistisch signifikante Verringerung von schweren UE. Für die gesamte Patientenpopulation zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei den „spezifischen UE“ weist die Behandlung mit Nivolumab mehr Kategorien mit Nachteilen als mit Vorteilen auf. Für immunvermittelte UE, die für die vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen von Nivolumab und allgemein bei Immuntherapien von Bedeutung sind, liegen keine validen Daten vor.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen wird für die Behandlung mit Nivolumab gegenüber Methotrexat weder ein eindeutiger Vorteil noch ein Nachteil festgestellt. Ein Zusatznutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen ist somit nicht belegt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie liegen die Ergebnisse aus der Studie CA209-141 (CheckMate 141) vor.

In der Studie wurde Nivolumab im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes untersucht. Dabei konnte der Prüfarzt aus 3 Therapien wählen: Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab, jeweils als Monotherapie.

Für die vorliegende Bewertung wird die Methotrexat-Teilpopulation der Studie herangezogen, die vom G-BA als eine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird. Die Methotrexat-Teilpopulation umfasst knapp die Hälfte aller Patienten der Gesamtpopulation der Studie.

Für das Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse der Studie, dass durch die Behandlung mit Nivolumab eine deutliche Verlängerung des Überlebens um 3,1 Monate im Median gegenüber Methotrexat erzielt wird (7,5 gegenüber 4,4 Monate im Median).

Für eine Bewertung der Morbidität, insbesondere der krankheitsspezifischen Symptomatik sowie von funktionellen Beeinträchtigungen die durch Kopf-Hals-Tumore bedingt sind, gehen aus der Studie keine aussagekräftigen Daten hervor, da der Anteil an Patienten, von denen keine Daten vorliegen, bereits zu frühen Auswertungszeitpunkten sehr hoch ist.

Zudem liegen keine aussagekräftigen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, da auch hier der Anteil an Patienten, von denen keine Daten vorliegen, bereits zu frühen Auswertungszeitpunkten sehr hoch ist. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt. Aussagen zur Lebensqualität und Morbidität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Bei den Nebenwirkungen kann weder ein eindeutiger Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Ein Zusatznutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen ist somit nicht belegt.

In der Gesamtbetrachtung wird festgestellt, dass das Ausmaß der Verlängerung des Gesamtüberlebens eine in der vorliegenden Indikation und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung darstellt. Für weitere patientenrelevante Endpunkte – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen – ist kein Zusatznutzen belegt. Im Ergebnis wird vom G-BA für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie im Vergleich mit Methotrexat ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Für die vorliegende Bewertung wird diese Methotrexat-Teilpopulation der Studie herangezogen (relevante Teilpopulation). Da die Entscheidung des Prüfarztes über die Therapie für den Fall der Zuordnung zum Vergleichs-Arm der Studie bereits vor Randomisierung getroffen wurde, bleibt die Randomisierung auch für die Methotrexat-Teilpopulation erhalten.

Auf der Ebene der Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial für die relevante Teilpopulation aufgrund des zwischen den Behandlungsgruppen großen Unterschieds bei dem Anteil an Patienten, die nicht in die Auswertung eingegangen sind (> 5 Prozentpunkte) als hoch eingestuft. Endpunktspezifisch führen weitere Aspekte zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Neben den methodischen Aspekten zur Beurteilung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse liegen der Gesamtbewertung des Zusatznutzens relevante Unsicherheiten zugrunde. Diese bestehen zum einen darin, dass keine verwertbaren Daten zur Morbidität vorliegen und somit nicht beurteilt werden kann, inwieweit sich Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat insbesondere auf die krankheitsspezifische Symptomatik sowie auf funktionelle Beeinträchtigungen, die durch Kopf-Hals-Tumore bedingt sind, auswirkt. Diesbezüglich aussagekräftigen Daten werden insbesondere unter Berücksichtigung des vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums, was mit einer für die Patienten bedeutenden Symptomatik sowie relevanten funktionellen Beeinträchtigungen assoziiert ist, eine hohe Bedeutung beigemessen.

Zum anderen liegen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, weshalb auch zu diesem patientenrelevanten Endpunkt keine Aussagen in die Gesamtbewertung des Zusatznutzens einbezogen werden können.

Des Weiteren wurden in die Studie nur Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt daher unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-Performance Status von ≥ 2 in der Versorgungsrealität übertragen werden können.

Unter Berücksichtigung all dieser Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

b) Patienten mit einer späten Progression nach einer Platin-basierten Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt

Für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer späten Progression nach einer Platin-basierten Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

In die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung herangezogene Studie CA209-141 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die gegenüber einer platinbasierten Therapie resistent bzw. refraktär sind (frühe Progression während oder kurz nach platinbasierter Therapie), entsprechend dem Einschlusskriterium, dass die Tumorprogression oder das Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer Platin-basierten Chemotherapie festgestellt worden sein musste.

Demnach wurden Patientinnen und Patienten mit einer erst später aufgetretenen Progression bzw. entsprechend langer Remissionsdauer nach initialer Platin-basierter Therapie in dieser Studie nicht untersucht. Für diese Patienten kann, sofern hierfür die Voraussetzungen vorliegen, z.B. in Hinblick auf die damit verbundenen Toxizitäten, im Rahmen der patientenindividuellen Therapie auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommen, insbesondere bei einer entsprechend langen Remissionsdauer nach initialer Platin-basierter Therapie.

Dem hiermit im Rahmen der vorliegenden Bewertung adressierten wesentlichen Kritikpunkt an der Studie CA209-141 hätte insofern begegnet werden können, indem die Studienteilnahme sowohl für Patienten mit einer frühen als auch mit einer späten Progression offen gestanden hätte und im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes für Patienten mit einer späten Progression auch die Option einer erneuten Platin-basierten Therapie angeboten worden wäre.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers sowie die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG und aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung bezüglich der Anzahl der Patienten zugrunde gelegt.

Es handelt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine heterogene Patientenpopulation, die sich aus Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und Therapiesituationen zusammensetzt. Diesbezüglich stehen nur limitiert bzw. ansatzweise öffentlich zugängliche epidemiologische Daten zur Verfügung. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen versehen. Die Eignung einiger verwendeter Quellen ist unsicher, auch sind die vom pharmazeutischen Unternehmer getroffenen Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar.

Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. Die Zahlen stellen eine näherungsweise Schätzung auf Basis der derzeit verfügbaren, im vorliegenden Verfahren vorgelegten Angaben dar.

Hinsichtlich der Unterteilung der Patientenpopulation nach früher und später Progression legt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme eine diese Unterteilung berücksichtigende Herleitung der Patientenzahlen vor. Hierfür stellt er auf die „6-Monatsgrenze“ als Operationalisierung der frühen/späten Progression ab.

Für den Beschluss wird die vom IQWiG empfohlene Anpassung der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Zahlen umgesetzt (Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung), in dem für Patientengruppe a) die Anteilsspanne anstelle des Mittelwerts berücksichtigt wird. Hieraus ergibt sich ein Anteil an der Gesamtpopulation von 53 % bis 81 % für Patientengruppe a). Entsprechend ergibt sich Anteil an der Gesamtpopulation zwischen 19 % und 47 % für Patientengruppe b).

Zur Angabe der Patientenzahl für Patientengruppe b) „Patienten mit einer späten Progression nach einer Platin-basierter Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt“ ist ferner anzumerken, dass das konkrete Merkmal „eine erneute Platin-basierte Therapie kommt infrage“ in der vorliegenden Herleitung der Patientenzahl unberücksichtigt bleibt. Diesem Aspekt wird vom G-BA jedoch keine maßgebliche Relevanz beigemessen, angesichts dessen, dass die ermittelte Anzahl der Patienten ohnehin, wie oben dargelegt, mit großer Unsicherheit behaftet ist.

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: 10. Oktober 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500229517.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und

Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

Nicht-medikamentöse Therapien:

Palliative Strahlentherapie

Die Angabe zu den Therapiekosten für die palliative Strahlentherapie beruht auf den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Der pharmazeutische Unternehmer geht für die Berechnung der Kosten einer Strahlentherapie von der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) oder der 3D-Hochvoltstrahlentherapie mittels Linearbeschleuniger aus. Hinsichtlich des Behandlungsmodus orientiert sich der pharmazeutische Unternehmer an den von ihm herangezogenen Therapieempfehlungen und gibt an, dass die Strahlentherapie als konventionell fraktionierte Strahlentherapie: 5-mal die Woche mit 1,8 bis 2,0 Gy pro Tag, oder hyperfraktionierte Strahlentherapie: 5-mal die Woche mit 1,1 bis 1,2 Gy 2-mal täglich erfolgt.

Unter Annahme einer Gesamtstrahlendosis von 60 bis 70 Gy beim nicht resektablen lokoregionären Rezidiv leitet der pharmazeutische Unternehmer auf Basis der geringeren und der höheren Dosierung eine Untergrenze und eine Obergrenze der Behandlungsdauer ab. Als Untergrenze geht er von 6 Wochen mit insgesamt 30 Fraktionen aus. Für die Obergrenze nimmt er ebenfalls 6 Wochen an, wobei er diese auf einen stationären Aufenthalt und eine Bestrahlung im ambulanten Bereich über 3 Wochen mit 30 Fraktionen verteilt.

Bei der Ermittlung der Kosten geht der pharmazeutische Unternehmer hinsichtlich der Untergrenze von einer ambulanten Bestrahlung aus. Die diesbezüglich ermittelten Kosten für die Untergrenze wird in der Größenordnung als plausibel angesehen. Bezüglich der Obergrenze nimmt er hingegen an, dass die Bestrahlung teilweise ambulant und teilweise stationär erfolgt. Die auf den ambulanten Bereich bezogenen Kosten der Obergrenze sind nachvollziehbar, jedoch besteht eine Unsicherheit bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer getroffenen Annahme, dass die Bestrahlung zum Teil stationär stattfindet. Davon ausgehend, dass die Strahlentherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet überwiegend ambulant durchgeführt wird, stellt die so ermittelte Obergrenze eine Überschätzung dar.

Palliative Resektion („Salvage-Operation“)

Bei Patienten mit resektablem lokoregionärem Rezidiv kann unter gründlicher individueller Abwägung von Behandlungsrisiken und erwartetem Behandlungserfolg zur Minderung der Symptomlast eine palliative Resektion („Salvage-Operation“) in Betracht kommen. Die Therapieentscheidung für eine palliative Resektion ist von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Des Weiteren sind die konkret entstehenden Kosten bei Durchführung einer palliativen Resektion maßgeblich vom individuellen Einzelfall abhängig, u.a. von der Lokalisation des resektablen Rezidivs sowie der gewählten operativen Vorgehensweise. Aus diesem Grund hält es der G-BA nicht für zielführend bzw. erachtet es nicht für sachgerecht konkrete Kosten für die palliative Resektion zu beziffern und stellt daher fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Arzneimitteltherapien:

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2017).

Bleomycin

Bleomycin ist zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen (SCC) von Kopf und Hals zugelassen. Bleomycin zählt jedoch nicht zu den Wirkstoffen, die laut Leitlinien für die vorliegende Indikation empfohlen werden bzw. als regelhafte Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden. Zudem hat Bleomycin offenbar keinen eindeutigen Stellenwert in der Versorgung, weshalb dieser Wirkstoff für die Kostendarstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt wird.

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 alle 2 Wochen	26 ²	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Methotrexat	1x pro Woche	52	1	52
<i>Platin-haltige Re-Therapie: Monotherapien</i>				
Cisplatin	1 x pro 1-Wochen-Zyklus	52 ²	1	52
Carboplatin	1 x pro 4-Wochen-Zyklus	13 ²	1	13
<i>Platin-haltige Re-Therapie: Kombinationstherapien</i>				
Cisplatin + 5-Fluorouracil				
Cisplatin	1 x pro 3-Wochen-Zyklus	17 ²	1	17
+ 5-Fluorouracil	5 x pro 3-Wochen-Zyklus	17 ²	5	85
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab				
Cisplatin	1 x pro 3-Wochen-Zyklus	17 ²	1	17
+ 5-Fluorouracil	5 x pro 3-Wochen-Zyklus	17 ²	5	85
+ Cetuximab	1 x pro 1-Wochen-Zyklus	52 ²	1	52

(Fortsetzung)

² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Docetaxel – Induktionschemotherapie, gefolgt von Strahlentherapie				
Cisplatin	1 x pro 3-Wochen-Zyklus	4	1	4
+ 5-Fluorouracil	5 x pro 3-Wochen-Zyklus	4	5	20
+ Docetaxel	1 x pro 3-Wochen-Zyklus	4	1	4
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Docetaxel – Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie				
Cisplatin	1 x pro 3-Wochen-Zyklus	3	1	3
+ 5-Fluorouracil	4 x pro 3-Wochen-Zyklus	3	4	12
+ Docetaxel	1 x pro 3-Wochen-Zyklus	3	1	3
Carboplatin + 5-Fluorouracil				
Carboplatin	1 x pro 3-Wochen-Zyklus	17 ²	1	17
+ 5-Fluorouracil	4 x pro 3-Wochen-Zyklus	17 ²	4	68
Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab				
Carboplatin	1 x pro 3-Wochen-Zyklus	17 ²	1	17
+ 5-Fluorouracil	4 x pro 3-Wochen-Zyklus	17 ²	4	68
+ Cetuximab	1 x pro 1-Wochen-Zyklus	52 ²	1	52

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:					
Methotrexat	40 bis 60 mg/m ² KOF	75,6 bis 113,4 mg	2 x 50 bis 1 x 15 mg 2 x 50 mg	52	104 DFL mit 50 mg bis 52 DFL mit 15 mg (5 x 10 DFL + 2 x 1 DFL mit 15 mg) ³ 104 DFL mit 50 mg
<i>Platin-haltige Re-Therapie: Monotherapien</i>					
Cisplatin	100 mg/m ² KOF	189 mg	2 x 100 mg	52	104 DFL mit 100 mg
Carboplatin	400 mg/m ² KOF	756 mg	1 x 50 mg 1 x 150 mg 1 x 600 mg	13	13 DFL mit 50 mg 13 DFL mit 150 mg 13 DFL mit 600 mg
<i>Platin-haltige Re-Therapie: Kombinationstherapien</i>					
Cisplatin + 5-Fluorouracil					
Cisplatin	100 mg/m ² KOF	189 mg	2 x 100 mg	17	34 DFL mit 100 mg
+ 5-Fluorouracil	1000 mg/m ² KOF	1890 mg	2 x 1000 mg	85	170 DFL mit 1000 mg (34 x 5 DFL mit 1000 mg) ³

(Fortsetzung)

³ Verbrauch bzgl. kostengünstiger Packungsgrößen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab					
Cisplatin	100 mg/m ² KOF	189 mg	2 x 100 mg	17	34 DFL mit 100 mg
+ 5-Fluorouracil	1000 mg/m ² KOF	1890 mg	2 x 1000 mg	85	170 DFL mit 1000 mg (34 x 5 DFL mit 1000 mg) ³
+ Cetuximab	<i>Initialdosis in Woche 1:</i>				
	400 mg/m ² KOF	756 mg	3 x 100 mg 1 x 500 mg	1	3 DFL mit 100 mg 1 DFL mit 500 mg
	<i>Dosierung ab Woche 2:</i>				
	250 mg/m ² KOF	472,5 mg	1 x 500 mg	51	51 DFL mit 500 mg
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Docetaxel – Induktionschemotherapie, gefolgt von Strahlentherapie					
Cisplatin	75 mg/m ² KOF	141,8 mg	1 x 50 mg 1 x 100 mg	4	4 DFL mit 50 mg 4 DFL mit 100 mg
+ 5-Fluorouracil	750 mg/m ²	1417,5 mg	2 x 1000 mg	20	40 DFL mit 1000 mg (8 x 5 DFL mit 1000 mg) ³
+ Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	4	4 DFL mit 160 mg
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Docetaxel – Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie					
Cisplatin	100 mg/m ² KOF	189 mg	2 x 100 mg	3	6 DFL mit 100 mg
+ 5-Fluorouracil	1000 mg/m ² KOF	1890 mg	2 x 1000 mg	12	24 DFL mit 1000 mg (5 x 5 DFL mit 1000 mg) ³
+ Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	3	3 DFL mit 160 mg
Carboplatin + 5-Fluorouracil					
Carboplatin	400 mg/m ² KOF	756 mg	1 x 50 mg 1 x 150 mg 1 x 600 mg	17	17 DFL mit 50 mg 17 DFL mit 150 mg 17 DFL mit 600 mg
+ 5-Fluorouracil	1000 mg/m ² KOF	1890 mg	2 x 1000 mg	68	136 DFL mit 1000 mg (28 x 5 DFL mit 1000 mg) ³

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab					
Carboplatin	400 mg/m ² KOF	756 mg	1 x 50 mg 1 x 150 mg 1 x 600 mg	17	17 DFL mit 50 mg 17 DFL mit 150 mg 17 DFL mit 600 mg
+ 5-Fluorouracil	1000 mg/m ² KOF	1890 mg	2 x 1000 mg	68	136 DFL mit 1000 mg (28 x 5 DFL mit 1000 mg) ³
+ Cetuximab	<i>Initialdosis in Woche 1:</i>				
	400 mg/m ² KOF	756 mg	3 x 100 mg 1 x 500 mg	1	3 DFL mit 100 mg 1 DFL mit 500 mg
	<i>Dosierung ab Woche 2:</i>				
	250 mg/m ² KOF	472,5 mg	1 x 500 mg	51	51 DFL mit 500 mg
Verwendete Abkürzungen: DFL = Durchstechflaschen; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche					

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Carboplatin	37,12 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	34,11 € [1,77 € ⁵ ; 1,24 € ⁶]
	91,07 € 150 mg, 1 Durchstechflasche	85,50 € [1,77 € ⁵ ; 3,80 € ⁶]
	333,84 € 600 mg, 1 Durchstechflasche	316,75 € [1,77 € ⁵ ; 15,32 € ⁶]
Cetuximab	301,68 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	277,94 € [1,77 € ⁵ ; 21,97 € ⁶]
	1 464,46 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	1 352,79 € [1,77 € ⁵ ; 109,90 € ⁶]
Cisplatin	47,37 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	43,87 € [1,77 € ⁵ ; 1,73 € ⁶]
	76,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	71,39 € [1,77 € ⁵ ; 3,10 € ⁶]
Docetaxel	1 397,30 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 220,09 € [1,77 € ⁵ ; 175,44 € ⁶]
5-Fluorouracil	16,34 € ⁴ 1000 mg, 1 Durchstechflasche	14,15 € [1,77 € ⁵ ; 0,42 € ⁶]
	37,12 € ⁴ 1000 mg, 5 Durchstechflaschen	33,28 € [1,77 € ⁵ ; 2,07 € ⁶]
Methotrexat	29,46 € ⁴ 15 mg, 1 Durchstechflasche	26,23 € [1,77 € ⁵ ; 1,46 € ⁶]
	195,54 € ⁴ 15 mg, 10 Durchstechflaschen	179,17 € [1,77 € ⁵ ; 14,60 € ⁶]
	46,81 € ⁴ 50 mg, 1 Durchstechflasche	42,21 € [1,77 € ⁵ ; 2,83 € ⁶]
Nivolumab	534,88 € 40 mg, 1 Durchstechflasche	504,10 € [1,77 € ⁵ ; 29,01 € ⁶]
	1 320,73 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	1 246,44 € [1,77 € ⁵ ; 72,52 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2017

⁴ Festbetrag⁵ Rabatt nach § 130 SGB V⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

Kosten für zusätzliche 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 Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (sogenannte 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.

Wirkstoff Art der Leistung Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ⁷	Kosten pro Leistung ⁸	Behand- lungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin					
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag:					
Cisplatin Monotherapie	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €; 9,81 €)	9,11 €	52	473,72 €
Cisplatin + 5-Fluorouracil	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €; 9,81 €)	9,11 €	17	154,87 €
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €; 9,81 €)	9,11 €	17	154,87 €
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Docetaxel	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €; 9,81 €)	9,11 €	3 bis 4	27,33 € bis 36,44 €
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag:					
Cisplatin Monotherapie	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €; 1,12 €) 43,91 € (2,55 €; 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	52	508,25 € bis 791,83 €
Cisplatin + 5-Fluorouracil	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €; 1,12 €) 43,91 € (2,55 €; 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	17	166,16 € bis 258,87 €

⁷ §130 SGB V und § 130a SGB V

⁸ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

Wirkstoff Art der Leistung Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ⁷	Kosten pro Leistung ⁸	Behand- lungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	17	166,16 € bis 258,87 €
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Docetaxel	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	3 bis 4	29,32 € bis 60,91 €
Antiemetische Behandlung:					
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.					
Cetuximab					
Prämedikation					
Laut Fachinformation zu Cetuximab (Erbix®) müssen die Patienten vor der ersten Infusion mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2017

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 Apothekeneinkaufspreis 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 am 28. November 2016, eingegangen am 28. November 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Februar 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 8. Februar 2017 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 24. März 2017 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 26. Mai 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO des G-BA, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Mai 2017 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. August 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Oktober 2017 statt.

Mit Schreiben vom 9. Oktober 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Oktober 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 7. November 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	28. März 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	5. Oktober 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Oktober 2017 1. November 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. November 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken