

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)

Vom 21. Dezember 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 (Zulassung vom 2. Juni 2017)	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	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4	Therapiekosten	7
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 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

Der Wirkstoff Nivolumab wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 7. Januar 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Nivolumab im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 2. Juni 2017 hat Nivolumab die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. Juni, d.h. spätestens 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 „als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 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 vorgetragenen Stellungnahmen 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 (Zulassung vom 2. Juni 2017)

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate):

- Vinflunin

oder

- eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Für die Therapie des Urothelkarzinoms sind die Wirkstoffe Cisplatin, Doxorubicin, Gemcitabin, Methotrexat, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Vinflunin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in der vorliegenden Therapiesituation nicht angezeigt.
- zu 3. Zur Arzneimitteltherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Therapie liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Vinflunin weist bei insgesamt limitierter Evidenz im hier vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund seiner Zulassungsstudie derzeit noch den umfassendsten Evidenzkörper auf. Im Rahmen der Zulassungsstudie wurden jedoch vornehmlich Patienten untersucht, die innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie rezidierten. Vinflunin ist für diese Patienten mit frühem Rezidiv als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz kann jedoch auch keine definierte Abgrenzung zwischen Frührezidiv und Spätrezidiv erfolgen.

Gemäß den Empfehlungen aus relevanten Leitlinien sind daher auch bei Patienten mit Rezidiv 6 bis 12 Monate nach der Erstlinientherapie sowohl Vinflunin als auch eine Wiederaufnahme der Cisplatin-basierten Erstlinien-Chemotherapie als zweckmäßige Therapieoptionen anzusehen. Es liegt keine Evidenz vor, die einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen gegenüber der jeweiligen anderen aufzeigt.

In den für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie heranzuziehenden Leitlinien liegen des Weiteren keine Empfehlungen für eine Monotherapie mit Methotrexat oder Doxorubicin vor.

Seit Kurzem stehen im Anwendungsgebiet zudem Wirkstoffe aus der Gruppe der PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert jedoch derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet sind in der Gesamtschau somit sowohl Vinflunin als auch eine erneute Behandlung mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie bei Patienten mit einem Spätrezidiv zweckmäßige Therapieoptionen.

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 wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einzelner Arme der Studien CheckMate032, CheckMate275, Bellmunt 2009, Bellmunt 2017 und Vaughn 2009 nicht-adjustiert gegenüber.

In den Nivolumab-Studien (CheckMate032 und CheckMate275) und den Studien von Bellmunt wurden Patienten mit gutem bis sehr gutem Allgemeinzustand untersucht, deren fortgeschrittenes Urothelkarzinom nach platinhaltiger Erstlinien-Chemotherapie progredient war. In der Studie von Vaughn wurde der ECOG-Performance-Status nicht erhoben.

In den beiden herangezogenen Armen der CheckMate-Studien wurden die Patienten in fachinformationskonformer Dosierung alle 2 Wochen mit Nivolumab behandelt, jeweils bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten. Als primärer Endpunkt wurde jeweils die objektive Ansprechrate erhoben. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, unerwünschte Ereignisse und Morbiditätsparameter (visuelle Analogskala des EQ-5D) erhoben. In Studie CheckMate275 wurde zudem die Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erfasst.

Die laufende, einarmige Phase II Studie CheckMate275 wird an 63 Zentren weltweit durchgeführt. Insgesamt 270 Studienpatienten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den vorliegenden Vergleich herangezogen.

CheckMate032 ist eine ebenfalls noch andauernde, nicht verblindete Phase I/II Studie zum Vergleich von Nivolumab als Monotherapie und der Kombination mit Ipilimumab. In insgesamt 16 Zentren in Europa und Nordamerika wurden Patienten eingeschlossen. 78 Patienten im Studienarm mit Nivolumab-Monotherapie wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Vergleich berücksichtigt.

Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin wurden den Studien Bellmunt 2009, Bellmunt 2017 und Vaughn 2009 entnommen.

In der im Zeitraum zwischen 2005 und 2008 durchgeführten, offenen, multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studie Bellmunt 2009 wurde Vinflunin mit Best-Supportive-Care verglichen. Insgesamt 370 Patienten wurden untersucht, wovon 253 mit Vinflunin, zusätzlich zu Best-Supportive-Care, behandelt wurden. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde das Gesamtüberleben erhoben. Neben der objektiven Ansprechrate wurden zudem unerwünschte Ereignisse und die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Die vorliegende Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nur im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt, da ein höherer Anteil der Patienten einen schlechteren Gesundheitszustand aufwies als die Patienten in den Studien mit Nivolumab.

Die offene, randomisierte und kontrollierte Studie Bellmunt 2017 diente dem Vergleich von Vinflunin und Cabazitaxel. Die Studie wurde in den Niederlanden und in Spanien durchgeführt. Jeweils 35 Patienten erhielten eine der beiden Interventionen. In dieser Studie wurde die objektive Ansprechrate als primärer Endpunkt erhoben. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

In der einarmigen Studie Vaughn 2009 wurden das Gesamtüberleben, die Ansprechrate und die Nebenwirkungen von 151 Patienten unter Behandlung mit Vinflunin untersucht. Die Studie wurde zwischen 2005 und 2007 an 75 Zentren weltweit durchgeführt.

Auf Grundlage der vorgelegten Nachweise sind vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen können nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Solche großen Unterschiede liegen mit Ausnahme von einigen spezifischen hämatologischen unerwünschten Ereignissen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht vor. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde insbesondere auf Chemotherapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse abgestellt, die aufgrund der Wirkmechanismen der zu vergleichenden Interventionen eher im Rahmen der Behandlung mit der Vergleichstherapie zu erwarten sind. Die für die Substanzklasse der PD-L1-Inhibitoren charakteristischen immunvermittelten Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutische Unternehmer nicht im Vergleich dargestellt, da Ergebnisse hierzu für Vinflunin nicht verfügbar waren. Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen somit nur unvollständige Ergebnisse vor, die es nicht erlauben, die unerwünschten Ereignisse von Nivolumab und Vinflunin in Ihrer Gesamtheit umfassend zu vergleichen. Aufgrund der unvollständigen Datenlage werden die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse als relevanter für den hier vorzunehmenden Vergleich erachtet als die vom Unternehmer ausgewählten spezifischen Nebenwirkungen. Dabei zeigten sich keine relevanten Unterschiede zugunsten von Nivolumab, bzw. keine Unterschiede, die hinreichend sicher maßgeblich auf positive Effekte von Nivolumab zurückgeführt werden können. Insbesondere liegt auch hinsichtlich der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen kein relevanter Unterschied zwischen den Interventionen vor.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität wurden keine Ergebnisse vorgelegt, die sich für einen Vergleich der Therapien eignen.

Selbst wenn die nicht-adjustierten historischen Vergleiche herangezogen werden könnten, bestünden erhebliche Zweifel hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patienten im deutschen Versorgungskontext. Der Allgemeinzustand der in den Nivolumab-Studien untersuchten Patienten war gut. Hinsichtlich des ECOG Performance-Status war der Gesundheitszustand der Patienten in den CheckMate-Studien signifikant besser als in den Studien zu Vinflunin. Nach Aussagen in den Stellungnahmen medizinischer Experten und in Anbetracht des im Allgemeinen schnellen Voranschreitens der Erkrankung sind die Patienten im Behandlungsalltag als wesentlich morbider einzuschätzen. Diese Diskrepanz ist insbesondere vor dem Hintergrund kritisch zu sehen, dass der ECOG Performance-Status im vorliegenden Anwendungsgebiet ein anerkannter Prognosefaktor ist. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand weisen dabei eine bedeutsam schlechtere Prognose auf.

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie kann eine Behandlung gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Nivolumab und einer zytotoxischen Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

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 bezüglich der Anzahl der Patienten zugrunde gelegt.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen versehen. Insbesondere geht aus einigen der herangezogenen Auswertungen nicht hervor, welcher Anteil der darin berücksichtigten Patienten ein für die vorliegende Bewertung relevantes Tumorstadium oder Metastasierungsmuster aufwies. Darüber hinaus überträgt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet, was mit zusätzlichen Unsicherheiten einhergeht.

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.

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. November 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 Urothelkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

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

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				
<i>Nivolumab</i>				
Nivolumab	1 x alle 2 Wochen	26	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Vinflunin</i>				
Vinflunin	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 1)²</i>				
Cisplatin	1 x alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	1	13 – 17
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 2)</i>				
Cisplatin	5 Tage lang alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	5	65 – 85
<i>Cisplatin + Gemcitabin²</i>				
Cisplatin	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Gemcitabin	Jeweils an Tagen 1, 8 und 15 eines 28 Tage Zyklus	13	3	39

² Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie kommt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patienten mit Rezidiv nach frühestens 6 - 12 Monaten in Frage.

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					
<i>Nivolumab</i>					
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	26	52 DFL mit 100 mg 26 DFL mit 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Vinflunin</i>					
Vinflunin	320 mg/m ² KOF	604,8 mg	2 x 250 mg 3 x 50 mg	17	34 DFL mit 250 mg 51 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 1)²</i>					
Cisplatin	50 – 120 mg/m ² KOF	94,5 mg – 226,8 mg	1 x 100 mg – 2 x 100 mg 1 x 50 mg	13 – 17	13 DFL mit 100 mg – 34 DFL mit 100 mg 17 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 2)²</i>					
Cisplatin	15 – 20 mg/m ² KOF	28,4 mg – 37,8 mg	50 mg	65 – 85	65 DFL mit 50 mg – 85 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin + Gemcitabin²</i>					
Cisplatin	70 mg/m ² KOF	132,3 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg	13	13 DFL mit 100 mg 13 DFL mit 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² KOF	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 DFL mit 1 000 mg
Verwendete Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche					

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nivolumab	534,88 € 40 mg, 1 DFL	504,10 € [1,77 € ³ ; 29,01 € ⁴]
Nivolumab	1 320,73 € 100 mg, 1 DFL	1 246,44 € [1,77 € ³ ; 72,52 € ⁴]
Vinflunin	325,80 € 50 mg, 1 DFL	306,60 € [1,77 € ³ ; 17,43 € ⁴]
Vinflunin	1 583,32 € 250 mg, 1 DFL	1 494,40 € [1,77 € ³ ; 87,15 € ⁴]
Cisplatin	47,37 € 50 mg, 1 DFL	43,87 € [1,77 € ³ ; 1,73 € ⁴]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 DFL	71,39 € [1,77 € ³ ; 3,10 € ⁴]
Gemcitabin	74,21 € 1 000 mg, 1 DFL	69,44 € [1,77 € ³ ; 3,00 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 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 Aufwendungen im Verlauf der 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

³ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

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 ⁵	Kosten pro Leistung ⁶	Behand- lungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin					
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag:					
Cisplatin Dosierungs- schema 1 ⁷	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	13 – 17	118,43 € – 154,87 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ⁸	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	13	118,43 €
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag:					
Cisplatin Dosierungs- schema 1	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 €	13 – 17	127,06 € – 258,87 €
Cisplatin Dosierungs- schema 2	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 €	65 – 85	635,31 € – 1 294,35 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	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 €	13	127,06 €

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

⁵ § 130 SGB V und § 130a SGB V.

⁶ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag.

⁷ Ab einer Cisplatin-Dosierung von mindestens 60 mg/m² KOF zusätzlich zur Hydrierung.

⁸ Zusätzlich zur Hydrierung.

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 6. Juni 2016, eingegangen am 6. Juni 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Juli 2016 statt.

Am 30. Juni 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Juli 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 28. September 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Oktober 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2017 statt.

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 12. Dezember 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	1. November 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. November 2017 28. November 2017 4. Dezember 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken