



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 20. Dezember 2018

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	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	13
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15

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 pharmazeutische Unternehmer hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination erstmalig am 7. Juni 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. Dezember 2016 wurden die Feststellungen zur Patientenpopulation 1b) in Ihrer Geltungsdauer bis zum 15. Juni 2017 befristet. Über die Nutzenbewertung nach Ablauf dieser Befristung hat der G-BA am 07. Dezember 2017 beschlossen und die Feststellungen zur Patientenpopulation 1b) erneut, bis zum 15. Juni 2018, befristet.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab am Tag des Fristablaufs erneut. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 15. Juni 2018 beim G-BA fristgerecht ein Dossier für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Begründung zur Befristung in den Beschlüssen des G-BA vom 15. Dezember 2016 und vom 07. Dezember 2017 bezogen sich ausschließlich auf Teilpopulation 1b) „Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wild-typ Tumor“. Nur diese Patientengruppe ist Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. September 2018 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 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 in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

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

Anmerkungen:

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

- Nivolumab oder Pembrolizumab

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

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

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

- zu 1. Neben Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms von nicht-vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- Dacarbazin, Ipilimumab (als Monotherapie), Lomustin, Nivolumab (als Monotherapie), Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen zur Behandlung des Melanoms grundsätzlich die Strahlentherapie und/oder die Resektion in Betracht.
- Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.
- Die Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:
- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
 - Nivolumab: Beschluss vom 7. Januar 2016
 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.
- Die immuntherapeutischen Wirkstoffe Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Talimogen laherparepvec sowie die Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin sind unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen.
- Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die Zweitlinientherapie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf nicht vorbehandelte Patienten erweitert. In der Erstlinientherapie von Patienten mit einem BRAF-V600-Mutation-negativem Tumor konnte für Ipilimumab vom G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin festgestellt werden (Beschluss vom 5. Juni 2014), da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden.

Der G-BA leitete für den Wirkstoff Nivolumab gegenüber Dacarbazin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab (Beschluss vom 7. Januar 2016). Durch Nivolumab wurde das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten moderat verlängert und schwerwiegende sowie schwere unerwünschte Ereignisse in einem bedeutsamen Ausmaß vermieden.

Mit Pembrolizumab steht eine weitere immuntherapeutische Behandlungsoption zur Verfügung. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber Ipilimumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 4. Februar 2016), da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender und schwerer unerwünschter Ereignisse erreicht wurde.

Nach der Zulassung zahlreicher wirksamer Behandlungsalternativen, sind die Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin in der praktischen klinischen Versorgung, insbesondere zur Primärtherapie des fortgeschrittenen Melanoms, nicht mehr von Relevanz. Ein Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec ist nicht belegt (Beschluss vom 15. Dezember 2016).

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sind Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin und Talimogen laherparepvec im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

In der Gesamtschau hat der G-BA deshalb auf Basis des allgemeinen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und der im Anwendungsgebiet durchgeführten Nutzenbewertungen, die Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, dreiarmligen Parallelgruppenstudie CA209-067, der offenen, aktiv kontrollierten Phase I Studie CA209-038 sowie der randomisierten, kontrollierten Studie CA209-170 eingereicht.

Relevant für die vorliegende Bewertung sind der Nivolumab/Ipilimumab-Arm und der Nivolumab-Arm der Studie CA209-067. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom (Stadium III oder IV gemäß AJCC²), einem bekannten BRAF-V600-Mutationsstatus und gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS³ null oder eins). Insgesamt wurden 316 Patienten in den Nivolumab-Arm und 314 Patienten in den Nivolumab/Ipilimumab-Arm der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert

² American Joint Committee on Cancer

³ Eastern Cooperative Oncology Performance Status

nach den Faktoren PD-L1⁴-Status, BRAF⁵-V600-Mutationsstatus sowie Metastasierungsgrad.

Die Patienten erhielten in einer 12-wöchigen Induktionsphase in der Interventionsgruppe der Studie alle drei Wochen 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab in Kombination mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab. Die Vergleichsgruppe erhielt alle zwei Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab. In der Erhaltungsphase erhielten beide Gruppen alle zwei Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab. In der Studie waren keine Dosisänderungen erlaubt.

Die Studienteilnehmer wurden bis zur Progression oder dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizitäten behandelt. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht erlaubt. Bei dem Auftreten einer Progression und dem Ende der Studienbehandlung wurden die Patienten entblindet.

Bezüglich der Folgetherapie nach Progression gab es keine Einschränkungen. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht erlaubt. Im Nivolumab /Ipilimumab-Arm erhielten zum Datenschnitt nach 48 Monaten 28 % der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor eine systemische Folgetherapie. Für diese Patientinnen und Patienten waren Pembrolizumab (9 %) und Dacarbazin (9 %) die häufigsten Folgetherapien. Im Nivolumab-Arm erhielten 42 % der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor eine systemische Folgetherapie, wobei Ipilimumab (30 %) und Dacarbazin (13 %) die häufigsten Folgetherapien darstellten.

Primäre Endpunkte der Studie sind progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Die Ergebnisse basieren für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den Ergebnissen des Datenschnitts zum 05. August 2018 (48-Monats-Datenschnitt), für alle anderen Endpunkte werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 24. Mai 2017 (36-Monats-Datenschnitt) herangezogen. Für das Gesamtüberleben werden ergänzend die Ergebnisse des 36-Monats-Datenschnitts dargestellt.

Darüber hinaus relevant für die vorliegende Bewertung sind die Ergebnisse des Studienteils drei und vier der offenen, aktiv kontrollierten Phase I Studie CA209-038, in denen jeweils die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen wurden. Studienteile eins und zwei sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da sie nicht randomisiert sind und keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleichsarm aufweisen.

In die Studie CA209-038 wurden Patientinnen und Patienten (≥ 16 Jahre) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, mit bekanntem BRAF-V600-Status sowie einem ECOG-PS von null oder eins eingeschlossen. Eingeschlossene Patientinnen und Patienten für die relevanten Studienteile drei und vier durften keine Vortherapie, die auf Inhibition koregulatorischer T-Zellproteine (z. B. anti-PD-1-Antikörpertherapien) basieren, erhalten haben. Andere Vortherapien – maximal drei – waren jedoch erlaubt. Patientinnen und Patienten in Teil vier mussten mindestens eine asymptomatische Hirnmetastase aufweisen.

Insgesamt wurden für Teil drei der Studie 26 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 12 in den Nivolumab-Arm im Verhältnis 2:1 randomisiert. Für Teil vier der Studie wurden insgesamt jeweils 11 Patientinnen und Patienten in den Kombinations- bzw. dem Nivolumab-Arm im Verhältnis eins zu eins randomisiert.

⁴ Programmed-Death-Ligand-1

⁵ B-Raf proto-oncogene

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte bis zur Progression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten. Nach Ermessen des Prüfarztes war eine Weiterbehandlung nach Progress möglich. Bezüglich einer Folgetherapie nach Progression gab es keine Einschränkungen.

Bezüglich einer Folgetherapie nach Progression gab es keine Einschränkungen. Im Nivolumab/Ipilimumab-Arm erhielten in Studienteil 3 5 von 13 (38 %) der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor eine systemische Folgetherapie, wobei Nivolumab mit 23 % die häufigste Folgetherapie darstellte. In Studienteil 4 erhielt in diesem Arm kein Patient eine Folgetherapie. In den Nivolumab-Armen beider Studienteile erhielten je 3 von 7 (43 %) Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor eine systemische Folgetherapie, wobei in beiden Studienteilen Ipilimumab (43% [Teil3] bzw. 29 % [Teil 4]) die häufigste Folgetherapie darstellte.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Erfassung verschiedener Biomarker. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen. Endpunkte zur Symptomatik oder gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden nicht erhoben. Die Ergebnisse basieren auf einem geplanten Datenschnitt zur finalen Analyse des PFS vom 08. November 2017.

Sofern eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien CA209-067 und CA209-038 sachgerecht ist, werden die entsprechenden Ergebnisse maßgeblich berücksichtigt.

Die vom pU darüber hinaus dargestellten Daten der Studie CA209-170 sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da die hier untersuchte Studienpopulation nicht hinreichend der Zielpopulation entspricht.

Wie eingangs geschildert, bezieht sich die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab auf die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.

Die entsprechenden, relevanten Teilpopulationen der Studie CA209-067 umfassen im Nivolumab/Ipilimumab-Arm 213 Patienten und im Nivolumab-Arm 216 Patienten. Bei Studie CA209-038 im Nivolumab/Ipilimumab-Arm 13 Patienten im dritten Studienteil bzw. drei Patienten im vierten Studienteil und im Nivolumab-Arm jeweils sieben Patienten im dritten und vierten Studienteil.

Es wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers erneut Auswertungen zur Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor präsentiert. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert, dass für alle Endpunkte keine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem BRAF-V600-Mutationsstatus und der Behandlung vorliegt und zieht zur Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation mit BRAF-V600-wildtyp die Ergebnisse der Gesamtpopulation heran.

Diesem Vorgehen folgt der G-BA auch weiterhin nicht. Einerseits kann aus einem nicht signifikanten Interaktionstest nicht auf die Gleichheit der Teilpopulationen geschlossen werden, andererseits stellt Nivolumab für die Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar (siehe Erstbeschluss vom 15. Dezember 2016). Der Zusatznutzen von Nivolumab und Pembrolizumab bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist gegenüber einer Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib oder Dabrafenib und Trametinib bisher nicht belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde keine direkt vergleichende Evidenz zur Beantwortung dieser Fragestellung vorgelegt. Die optimale

Therapiesequenz dieser beiden Behandlungsansätze bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist unklar.

Der Beschluss vom 07. Dezember 2017 wurde in seiner Geltungsdauer zeitlich befristet um der seinerzeit während der Beschlussfassung erfolgten Aktualisierung der Fachinformation von Nivolumab Rechnung zu tragen. Diese Aktualisierung beinhaltete den Hinweis, dass im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie mit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression (Cut-off 1 %) ein Anstieg des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte. Diese Fachinformationsänderung basierte auf Analysen der 36-Monatsdaten zum Gesamtüberleben bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 1 % auf den Tumorzellmembranen. Diese für die Nutzenbewertung potentiell relevanten Auswertungen wurden dem G-BA seinerzeit für die bewertungsgegenständliche Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor nicht vorgelegt. Den mit der ausgesprochenen Befristung des Beschlusses vom 07. Dezember 2017 verbundenen Auflagen, insbesondere hinsichtlich Subgruppenanalysen für das Merkmal PD-L1-Expressionsstatus mit 1 %-Cut-off und 5 %-Cut-off sowohl für die Gesamtpopulation der Studie CA209-067 als auch für die Teilpopulation der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor kommt der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Verfahren nach.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben (OS) war in beiden herangezogenen Studien definiert als die Zeit von Randomisierung bis Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Die Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studien ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 0,86 [95 %-KI: 0,67; 1,11]).

Bezüglich des Subgruppenmerkmals PD-L1-Status ergab keine der durchgeführten Analysen zum Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert > 0,05) zwischen den Subgruppen, unabhängig vom berücksichtigten Schwellenwert (< 1 % vs. ≥ 1 %, < 5 % vs. ≥ 5 % und < 10 % vs. ≥ 10 %) und unabhängig davon, ob die Gesamtpopulation der Studie CA209-067 oder die bewertungsgegenständliche Teilpopulation mit BRAF-V600-Wildtyp betrachtet wird.

Die Fachinformation stellt auf die Ergebnisse der Subpopulation mit einem PD-L1-Expressions-Schwellenwert von < 1% zugunsten der Kombinationstherapie ab, dabei liegt allerdings auf Basis der zur Nutzenbewertung vorgelegten Daten weder eine statistisch signifikante Effektinteraktion anhand des PD-L1-Status vor, noch handelt es sich hierbei um die bewertungsgegenständliche Teilpopulation der BRAF-V600-wildtyp Patienten.

Der pharmazeutische Unternehmer reichte mit seiner schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Analysen zum Gesamtüberleben basierend auf einem gewichteten Log-Rank-Test und einem zeitabhängigen Cox-Modell ein. Er argumentiert, dass diese Methodik im vorliegenden Fall geeigneter sei Unterschiede im Kurvenverlauf der Kaplan-Meier Kurven zu detektieren, insbesondere da die statistische Power der Analyse höher sei.

Es handelt sich um vom pharmazeutischen Unternehmer post-hoc durchgeführte Analysen, bei denen zum einen durch die Verwendung eines zeitabhängigen Cox-Modells die Randomisierung der Studie gebrochen wird, zum anderen gehen durch diese Methodik im Studienverlauf früher aufgetretene Todesfälle weniger stark gewichtet als später aufgetretene Todesfälle in die Analyse ein. Der G-BA berücksichtigt diese Analysen daher nicht.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist auf Basis der vorliegenden Daten ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

PFS war in der Studie CA209-067 definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und erster dokumentierter Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) oder dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignete.

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich für den 36-Monats-Datenschnitt (HR: 0,86 [95 %-KI: 0,67; 1,10]; p-Wert 0,243) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren (RECIST v1.1). 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.

EORTC-QLQ-C30

Die Krankheitssymptomatik wurde nur in Studie CA209-067 mittels der acht Symptomskalen des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erfasst. Die Erhebung der Symptome unter der Therapie erfolgte zu Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie gegebenenfalls im Anschluss zum Zeitpunkt von zwei Nachbeobachtungsterminen.

Für die Nutzenbewertung werden Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung) basierend auf einer MID von 10 Punkten herangezogen, dabei zeigte sich allein für die Symptomskala Obstipation (16 % vs. 9,7 %, HR: 1,82 [95 %-KI: 1,06; 3,14], p-Wert 0,031) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen, zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Visuelle Analogskala EQ-5D

Der Gesundheitszustand der Studienpatienten in Studie CA209-067 wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst.

Auf Grundlage der vorgelegten Responderanalysen unter Berücksichtigung einer MID von 7 oder 10 Skalenpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend liegen für die Endpunktkategorie Morbidität keine positiven Ergebnisse für die Kombinationstherapie vor. Allein für die Symptomskala Obstipation liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vor.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde nur in Studie CA209-067 mittels der Symptomskalen des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erfasst. Die Erhebung erfolgte analog der der Krankheitssymptomatik. Für die Nutzenbewertung werden auch hier die Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung) basierend auf einer MID von 10 Punkten herangezogen.

Für die Skala kognitive Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (29,6 % vs. 23,1 %, HR: 1,48 [95 %-KI: 1,02; 2,15]; p-Wert 0,039).

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden Auswertungen ohne Ereignisse, die auf einer Progression der Grunderkrankungen beruhen, herangezogen. Die Nachbeobachtung erfolgte in der Studie CA209-067 für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und schweren UE (CTCAE Grad 3-4) bis 100 Tage und für Abbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende, in der Studie und CA209-038 für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und schweren UE (CTCAE Grad 3-4) und für Abbruch wegen UE bis 100 Tage.

Für die Endpunkte zur Kategorie Nebenwirkungen liegen für beide Studien Ereigniszeitanalysen vor, die metaanalytisch zusammengefasst werden (die Diskrepanz in der Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt Abbruch wegen UE beeinflusst das Ergebnis der Metaanalyse nicht relevant).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab (HR: 2,95 [2,28; 3,81]; p-Wert k. A.). Unter Nivolumab allein trat ein SUE in der Studie CA209-067 im Median 19,4 Monate später auf als unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab (HR: 2,37 [1,88; 2,99]; p-Wert k. A.). Unter Nivolumab allein trat ein schweres UE (CTCAE Grad 3-4) in der Studie CA209-067 im Median 8,6 Monate später auf als unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab (HR: 4,12 [95 %-KI: 2,78; 6,10]; p-Wert k. A.).

Spezifische UE

Für spezifische UE liegen weiterhin keine verwertbaren Daten vor.

Schwere UE (CTCAE-Grad 3 – 4), die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, werden im Beschluss dargestellt.

Auf Basis der ausschließlich negativen Ergebnisse zu SUE, schweren UE (CTCAE Grad 3-4) und Therapieabbrüchen wegen UE ist ein geringerer Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab in der Endpunktekategorie Nebenwirkungen festzustellen.

Gesamtbewertung / Fazit

In der Gesamtbetrachtung aller im Nutzenbewertungsverfahren verfügbar gemachten Daten ergeben sich für den G-BA ausschließlich negative Effekte für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber Nivolumab. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wt-Melanom lassen sich erhebliche Nachteile insbesondere für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4) sowie Abbruch wegen UE feststellen. Zudem sind statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Skala „Obstipation“ des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens in der Endpunktkategorie Morbidität sowie in der Skala „Kognitive Funktion“ in der Endpunktkategorie Lebensqualität vorhanden.

Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich somit kein therapeutischer Mehrwert der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu einer Monotherapie mit Nivolumab ableiten.

Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungspotentials, bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte, kann aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab bei der Behandlung von therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wildtyp-Melanom abgeleitet werden.

Der G-BA folgt vielmehr dem Bewertungsergebnis des IQWiG aus der Dossierbewertung A18-40 vom 13. September 2018 und stellt gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass der Nutzen einer Kombinationstherapie von Nivolumab und Ipilimumab für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor geringer ist als der Nutzen einer Monotherapie mit Nivolumab. Dieses Bewertungsergebnis widerspricht nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV), da deren Aussagen sich auf die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bezieht, und somit sowohl therapienaive und vorbehandelte Patienten, als auch BRAF-Mutations-positive und -wildtyp-Patienten betrachtet werden. Zudem wurden bei der Zulassung alle Studienarme der Studie CA209-067 berücksichtigt, im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren werden hingegen, anders als von der Zulassungsbehörde, ausschließlich die Ergebnisse für die Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor der Studie CA209-067 berücksichtigt, die entweder eine Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab oder eine Nivolumab-Monotherapie erhalten haben. Darüber hinaus bezieht der G-BA die Daten zum Gesamtüberleben des 48-Monats-Datenschnitts der Studie CA209-067 in seine Bewertung mit ein.

Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab für therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wildtyp-Melanom einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Endpunktübergreifend liegt für die Studien CA209-067 und CA209-038 jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Patientenberichtete Endpunkte wurden in der Studie CA206-067 verblindet erhoben, jedoch ist die Beobachtungsdauer für den EORTC-QLQ-C30 an die Behandlungsdauer geknüpft, wodurch Daten im späteren Studienverlauf fehlen. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt folglich als hoch anzusehen.

Letzteres trifft auch für die unerwünschten Ereignisse hinsichtlich der Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) in der Studie CA209-067 zu. Zudem können für diese Endpunkte informative Abbruchgründe nicht ausgeschlossen werden. Allein für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für die Studie CA209-038 ergibt sich hingegen auch für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial.

Aus den genannten Gründen und unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen in der unverblindeten Studie CA209-038, stuft der G-BA die Aussagesicherheit der Ergebnisse als „Hinweis“ ein.

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

Die im Beschluss zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 15. Dezember 2016 getroffenen Feststellungen zur Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bleiben unverändert.

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: 07. November 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

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

Eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab kann unter Berücksichtigung des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2018).

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/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	Initiale Behandlung: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab	Initiale Behandlung: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Nivolumab	Folgebehandlung: 1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der Initialbehandlung)	20	1	20
	oder Folgebehandlung: 1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der Initialbehandlung)	10	1	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation 1 b)				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
	oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Initiale Behandlung: 1 mg/kg KG	77 mg	2 x 40 mg	4	8 DFL à 40 mg
Ipilimumab	Initiale Behandlung: 3 mg/kg KG	231 mg	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 DFL à 50 mg 4 DFL à 200 mg
Nivolumab	Folgebehandlung: 240 mg	240 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	20	20 DFL à 40 mg 40 DFL à 100 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	2 x 40 mg 4 x 100 mg	10	20 DFL à 40 mg 40 DFL à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation 1 b)					
Nivolumab	240 mg	240	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 DFL à 40 mg 52 DFL à 100 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	2 x 40 mg 4 x 100 mg	14	26 DFL à 40 mg 52 DFL à 100 mg
Pembroli- zumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 DFL à 100 mg
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 40 mg	1 DFL	523,06 €	1,77 €	28,35 €	492,94 €
Nivolumab 100 mg	1 DFL	1291,17 €	1,77 €	70,88 €	1218,52 €
Ipilimumab 50 mg	1 DFL	3957,73 €	1,77 €	222,75 €	3733,21 €
Ipilimumab 200 mg	1 DFL	15658,95 €	1,77 €	891,01 €	14766,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation 1 b)					
Nivolumab 40 mg	1 DFL	523,06 €	1,77 €	28,35 €	492,94 €
Nivolumab 100 mg	1 DFL	1291,17 €	1,77 €	70,88 €	1218,52 €

Pembrolizumab 100 mg	1 DFL	3234,94 €	1,77 €	181,48 €	3051,69 €
----------------------	-------	-----------	--------	----------	-----------

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018

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 Fachinformation 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.

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) 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 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

Am 15. Juni 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juni 2018 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 in Kombination mit Ipilimumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Oktober 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. November 2018 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 11. Dezember 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	30. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. November 2018 20. November 2018 4. Dezember 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Dezember 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken