

## 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: Melanom, adjuvante Behandlung)

Vom 21. Februar 2019

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
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
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	11
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	13
2.4	Therapiekosten.....	13
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>16</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere 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.

Am 30. Juli 2018 hat Nivolumab (OPDIVO®) die Zulassung für ein 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 27. August 2018, d.h. spätestens 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 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet:

„OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (OPDIVO®) gemäß Fachinformation**

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion wurde wie folgt bestimmt:

- Beobachtendes Abwarten

#### 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.

---

<sup>1</sup> 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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur adjuvanten Therapie des Melanoms die Wirkstoffe Interferon alfa-2b, Pembrolizumab sowie Dabrafenib und Trametinib zur Verfügung.

Die Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib sind jeweils nur in Kombination zur Behandlung von Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Pembrolizumab ist zur Behandlung von Patienten im Stadium III mit Lymphknotenbeteiligung zugelassen.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion prinzipiell die Radiotherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zu Arzneimitteln oder nicht-medikamentösen Behandlungen im betreffenden Anwendungsgebiet vor.
- 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.

Für die Therapie von Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie auf die möglichen Nebenwirkungen und die damit einhergehende teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität hin. Vor dem Hintergrund des Toxizitätspotenzials des Wirkstoffs und der heterogenen Studienergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens, wird eine Interferon-Therapie für Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C in den Leitlinien nicht empfohlen bzw. soll unter sorgfältiger Abwägung der zu erwartenden Vor- und Nachteile der Therapie als Behandlungsoption angeboten werden. Eine regelhafte Anwendung lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb Interferon alfa-2b nicht als zweckmäßiger Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Für die vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Teilpopulation der Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion steht seit August 2018 die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib zur Verfügung. Gegenwärtig wird eine Nutzenbewertung für die Wirkstoffkombination Dabrafenib/Trametinib durchgeführt.

Darüber hinaus stellt Pembrolizumab mit Zulassung vom Dezember 2018 für Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion eine weitere Behandlungsoption dar.

Mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sowie Pembrolizumab stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet weitere zugelassene, in der adjuvanten Therapie des Melanoms noch neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Die Wirkstoffe Dabrafenib/Trametinib sowie Pembrolizumab kommen daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kann für Patienten im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßiger Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Aufgrund fehlender Daten für eine adjuvante Therapie nach erfolgreicher R0-Resektion im Krankheitsstadium IV werden in den Leitlinien für diese Patienten keine Empfehlungen für eine adjuvante Therapie geben.

In der Gesamtschau wird für das geplante Anwendungsgebiet daher „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 wie folgt bewertet:

Für Nivolumab als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich heran. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkompator Ipilimumab schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA209-238 mit Nivolumab (vs. Ipilimumab) und die Studie CA184-029 mit Placebo (vs. Ipilimumab) ein.

Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien:

#### CA209-238

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Krankheitsstadium IIIB, IIIC oder IV eingeschlossen (Klassifikation gemäß AJCC<sup>2</sup>, Version 7) und in einer 1:1 Randomisierung (906 Patienten) einer Behandlung mit Nivolumab (3 mg/kg Körpergewicht) oder Ipilimumab (10 mg/kg Körpergewicht) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1 Status (positiv [ $\geq 5\%$ ] vs. negativ [ $< 5\%$ ]/ nicht quantifizierbar) und Krankheitsstadium gemäß AJCC.

In der derzeit noch laufenden Studie werden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zu Rezidiven, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Mit Ausnahme der Ergebnisse zu den Rezidiven basiert die vorliegende Nutzenbewertung auf den Ergebnissen des 1. Datenschnitts vom 12. Juni 2017. Hierbei handelt es sich um eine Interimsanalyse zu dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival, RFS), für die der pharmazeutische Unternehmer auch zu weiteren Endpunkten Ergebnisse vorlegte. Die Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt eine Mindestbeobachtungsdauer von 18 Monaten auf. Für die Endpunkte zu Rezidiven liegt ein 2. Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten vor. Dieser wurde auf Anforderung der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) durchgeführt und der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Die finalen Analysen zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven stehen noch aus und sollen nach einer Mindestbeobachtungsdauer von 48 und 36 Monaten erfolgen.

#### CA184-029

Es wurden erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIA mit Metastasen  $> 1$  mm, IIIB oder IIIC eingeschlossen (Klassifikation gemäß AJCC<sup>2</sup>, Version 6). Die Studienteilnehmer (951 Patienten) wurden in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Ipilimumab (10 mg/kg Körpergewicht) oder Placebo zugeordnet. Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Stadium der Erkrankung gemäß AJCC<sup>2</sup> und der Region. Eine Erhebung des PD-L1-Status der Patienten fand nicht statt.

---

<sup>2</sup> American Joint Committee on Cancer

Es wurden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zu Rezidiven, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Der Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 17. Dezember 2013 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 23 Monaten zugrunde gelegt.

Unterschiede zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 ergeben sich insbesondere in Hinblick auf die in die Studien eingeschlossenen Krankheitsstadien. Für die Studie CA184-029 liegen keine Daten zu Stadium-IV-Patienten und für die Studie CA209-238 keine Daten zu Stadium-IIIa-Patienten vor. Vor diesem Hintergrund wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich, neben der primären Auswertung auf Basis der gesamten Studienpopulationen (Krankheitsstadien IIIa-C, IV), auch Sensitivitätsanalysen für die überlappenden Populationen im Krankheitsstadium IIIB/IIIC vorgelegt.

Mit dem Ziel, die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 zu belegen und damit die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für die Gesamtpopulationen zu begründen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Subgruppenanalysen aus der Studie CA209-238 zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) vorgelegt.

In den Subgruppenanalysen zeigen sich für die Endpunkte zu den Rezidiven und den unerwünschten Ereignissen keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium und vergleichbare Effektschätzer.

Die nachgereichten Subgruppenanalysen werden jedoch nicht als hinreichend erachtet, um die Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs heranzuziehen. Zum einen adressieren die Subgruppenanalysen nur eine Seite des indirekten Vergleichs (Nivolumab vs. Ipilimumab) und zum anderen nur einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Schweregrade. Inwieweit das Krankheitsstadium ein möglicher Effektmodifikator im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und Ipilimumab ist, lässt sich anhand der Subgruppenanalysen daher nicht klären. In der Konsequenz wird für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten mit adjuvanter Therapie nach Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

In der Studie CA209-238 war die Auswertung des Gesamtüberlebens zu keinem der vorliegenden Datenschnitte a priori geplant, noch wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Auswertung des Endpunktes vorgenommen. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie CA209-238 steht noch aus und ist nach einer Mindestbeobachtung von 48 Monaten geplant.

Für die Studie CA184-029 legte der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C keine Daten vor.

Insgesamt liegen daher für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Daten vor.

### Morbidität

#### *Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)*

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS zu den Datenschnitten von 14. Dezember 2017 (CA209-238) und 17. Dezember 2013 (CA184-029) vorgelegt.

Diese kennzeichnen sich durch Angaben zu den Ergebnissen der Einzelkomponenten der Endpunkte Rezidive und RFS, hinreichend vergleichbaren Beobachtungsdauern sowie die gleiche Operationalisierung der Endpunkte in den Studien CA209-238 und CA184-029.

Für die Endpunkte Rezidive und RFS werden für die vorliegende Bewertung daher die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen herangezogen.

Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:

- lokales Rezidiv
- regionales Rezidiv
- Fernrezidiv
- Tod (vor Eintritt des Rezidivs)

Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

#### *Rezidive (Ereignisrate)*

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Placebo (Relatives Risiko: 0,60 [0,48; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Dem liegen 133 Ereignisse (36,1 %) im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 (Ipilimumab: 177 Ereignisse, 48,4 %) und 258 Ereignisse (66,5 %) im Placebo-Arm der Studie CA184-029 (Ipilimumab: 200 Ereignisse, 53,1 %) zugrunde.

### *Rezidivfreies Überleben (RFS)*

Nivolumab führt im Vergleich zu Placebo in der Teilpopulation mit Krankheitsstadium IIIB/C zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: < 0,001). Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht (Ipilimumab: 25,53 Monate). Im Placebo-Arm der Studie CA184-029 beträgt diese 11,30 Monate (Ipilimumab: 18,89 Monate).

Die Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS der Studie CA209-238 basieren auf der Interimsanalyse vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am höchsten. Die mediane Beobachtungsdauer für Patienten im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 betrug mit Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 jedoch lediglich 25 Monate. Damit ergeben sich für die Endpunkte Rezidive und RFS Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer.

Insgesamt zeigt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

### *Symptomatik*

Die Krankheitssymptomatik wurde in den Studien CA209-238 und CA184-029 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten betrachtet.

Die Erhebung der Daten unterscheidet sich zwischen den Studien:

In der Studie CA209-238 wurde die Symptomatik regelmäßig während der Behandlung und nach dem Therapieende oder -abbruch zu zwei Nachbeobachtungsvisiten erhoben. Aus der Studie CA209-238 liegen daher nur Daten für einen eingeschränkten Zeitraum nach dem Therapieende oder -abbruch vor.

Demgegenüber erfolgte die Erhebung der Symptomatik in der Studie CA184-029 regelmäßig über 2 Jahre, unabhängig von Therapieende oder -abbruch. Aufgrund der geplanten Behandlungsdauer von 3 Jahren, deckt die Dauer der Erhebung der Krankheitssymptomatik nur zum Teil den Behandlungszeitraum ab. In der Folge liegen für Patienten der Studie CA184-029 zum Teil keine Daten für die Zeit nach dem Therapieende oder -abbruch oder aber umfangreiche Daten aus den Nachbeobachtungsvisiten vor.

Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029, werden die Daten zur Krankheitssymptomatik im Rahmen eines indirekten Vergleichs insgesamt als nicht verwertbar angesehen.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien CA209-238 und CA184-029 mittels der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten betrachtet.

Die im Zusammenhang mit der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Einschränkungen der Daten aufgrund unterschiedlicher Messstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 treffen gleichermaßen auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, als nicht verwertbar angesehen.



## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Es traten bei nahezu allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden daher werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)*

Aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 sowie im Placebo-Arm der Studie CA184-029, werden die Ergebnisse zu den SUE und schweren UE (CTCAE Grad 3-4) im Rahmen eines indirekten Vergleichs als nicht verwertbar angesehen.

### *Therapieabbruch aufgrund von UE*

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich unter Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab (HR: 1,80 [1,05; 3,08]; p-Wert: 0,033).

In der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis in beiden Studienarmen nicht erreicht. Im Ipilimumab-Arm der Studie CA184-029 beträgt die mediane Zeit bis zum Ereignis 17,97 Monate, im Placebo-Arm wurde diese nicht erreicht.

### *Immunvermittelte UE*

Im Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den immunvermittelten UE vor. Diese werden aufgrund unzureichender Informationen zur Operationalisierung der immunvermittelten UE und aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 sowie im Placebo-Arm der Studie CA184-029 als nicht verwertbar angesehen.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab im indirekten Vergleich gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) ein Nachteil in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Für die Endpunkte SUE, schweren UE (CTCAE Grad 3-4) und immunvermittelte UE liegen keine verwertbaren Daten vor, womit sich relevante Unsicherheiten für die Bewertung der Nebenwirkungen ergeben.

## Endpunktübergreifende Betrachtung

In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt:

Es zeigen sich Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo im adjustierten indirekten Vergleich für die Teilpopulation im Stadium IIIB/C in den Endpunkten Rezidive und RFS. Auch ergeben sich aus den nachgereichten Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab keine Effektmodifikation und vergleichbare Effektschätzer.

Zwar liegen keine Daten für Patienten im Krankheitsstadium IV aus der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo) vor, jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für Patienten im Stadium IV zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Nivolumab vs. Placebo ändern würden.

Sowohl bei Patienten im Stadium IIIA als auch bei Patienten im Stadium IIIB wurden bis zu drei metastatisch befallene Lymphknoten diagnostiziert. Das Rezidivrisiko in beiden Stadien ist hoch.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIB/C auch auf das Stadium IIIA und Stadium IV zu übertragen.

Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C und IV getroffen.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion liegen Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor.

Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Nivolumab wurde über den Brückenkomparator Ipilimumab mit Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen.

Da die von den Studien CA209-238 (Stadium IIIB/C, IV) und CA184-029 (Stadium IIIA-C) umfassten Krankheitsstadien nicht vollständig deckungsgleich sind, wurde für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden aufgrund von unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 als nicht verwertbar angesehen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab ein Nachteil gegenüber beobachtendem Abwarten aufgrund von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, welcher in seinem Ausmaß als gering eingeschätzt wird. Deutliche Unsicherheiten ergeben sich in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen, da Aussagen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen insbesondere aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen nicht möglich sind.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation der Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/C und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es in der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation als plausibel angesehen, die Ergebnisse auch auf die weiteren vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfassten Patienten im Krankheitsstadium IIIA und IV zu übertragen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven deutliche Unsicherheiten bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil aufgrund des Endpunktes Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wird vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches und den Vorteilen in der Vermeidung von Rezidiven gewichtet und stellt diese nicht infrage.

Für die vorliegende Bewertung liegen somit nur für die Endpunkte Rezidive, Rezidivfreies Überleben und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschter Ereignisse aussagekräftige Daten vor. In der Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ergeben sich zudem bewertungsrelevante Unsicherheiten aufgrund der Übertragung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches von Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C auf die Patienten im Stadium IIIA und IV. Insbesondere das Ausmaß des positiven Effektes von Nivolumab auf die Endpunkte Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben ist hierbei unklar. Für die Endpunkte Rezidive und

Rezidivfreies Überleben ergeben sich relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Zu weiteren Unsicherheiten führt die unvollständige Datenlage zu den Nebenwirkungen.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem adjustierten indirekten Vergleich der Phase-III-Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde Nivolumab über den Brückenkompator Ipilimumab mit Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Aufgrund des indirekten Vergleichs mit jeweils einer Studie pro Seite liegen per se relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit vor.

Weiterhin lagen für die Studie CA209-238 zu keinem der verfügbaren Datenschnitte Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die finalen Analysen des Gesamtüberlebens und der Rezidive für die Studie CA209-238 stehen noch aus.

Darüber hinaus liegen aufgrund der Ergebnisse zum Endpunkt Rezidivfreies Überleben in der Studie CA209-238 Unsicherheiten hinsichtlich des positiven Effektes von Nivolumab gegenüber Ipilimumab in Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 % vor<sup>3</sup>.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit deutlichen Unsicherheiten behaftet, weshalb die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

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

Der vorliegende Beschluss beruht unter anderem auf den Ergebnissen der noch laufenden Studie CA209-238. Zu keinem der verfügbaren und für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitte (12. Juli 2017 und 14. Dezember 2017) liegen Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach einer Mindestbeobachtungsdauer von 48 Monaten geplant. Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben der derzeit noch laufenden Studie CA209-238 bis zum 4. Quartal 2020 vorzulegen<sup>3</sup>.

Für die Endpunkte zu Rezidiven lagen der Bewertung die Ergebnisse einer Interimsanalyse mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten zugrunde. Die finale Analyse zu den Rezidiven sollte nach einer Mindestbeobachtungsdauer von 36 Monaten erfolgen und war für November 2018 geplant.

Da weitere klinische Daten aus der Studie CA209-238 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

#### Auflage der Befristung:

---

<sup>3</sup> Assessment report OPDIVO. European Medicines Agency; 28. Juni 2018

Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. April 2021 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Nivolumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab:

„OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für den Nachweis des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Für Nivolumab zeigt sich in der Vermeidung von Rezidiven ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Unsicherheiten verbleiben, da auf Basis des indirekten Vergleichs eine umfassende Bewertung der unerwünschten Ereignisse nicht möglich ist. Weiterhin liegen keine Daten zum Gesamtüberleben und keine verwertbaren Daten zu patientenberichteten Endpunkten vor.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

#### Befristung des Beschlusses

Der Beschluss ist bis zum 1. April 2021 befristet.

Der vorliegende Beschluss beruht unter anderem auf den Ergebnissen der noch laufenden Studie CA209-238. Zu keinem Datenschnitt liegen Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind vom pharmazeutischen Unternehmer bis zum 4. Quartal 2020 bei der EMA vorzulegen.

Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

### **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 zugrunde gelegt.

## **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. Februar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab 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).

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen. Patienten, die mit Nivolumab behandelt werden, müssen über die Risiken einer Therapie mit Nivolumab informiert werden.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2019).

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.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

### Behandlungsdauer:

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms beträgt die maximale Behandlungsdauer mit Nivolumab 12 Monate.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	bis zu 26	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar			

### Verbrauch:

Die empfohlene Nivolumab-Dosis ist 3 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 2 Wochen. Für die Kostenberechnung wurde ein durchschnittliches KG von 77,0 kg für Erwachsene zugrunde gelegt<sup>4</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 DFL à 40 mg 52 DFL à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				

<sup>4</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:

[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	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	1.291,17 €	1,77 €	70,88 €	1.218,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019

### 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

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 29. Juni 2018 hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 24. Juli 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. August 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. August 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Dezember 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Januar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 7. Januar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. Februar 2019 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 12. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	3. Januar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Januar 2019 22. Januar 2019 5. Februar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens



Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Februar 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken