

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie)

Vom 3. Juni 2021

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	8
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung	15
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	17
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
2.4 Therapiekosten.....	18
3. Bürokratiekostenermittlung.....	29
4. Verfahrensablauf	29

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

Am 5. November 2020 hat 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 2. Dezember 2020, 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 (in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter

Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2021 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation

Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.06.2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)

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.

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

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, grundsätzlich die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Entrectinib, Crizotinib, Dabrafenib, Trametinib, Bevacizumab, Atezolizumab und Pembrolizumab zur Verfügung.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt deshalb nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie oder Operation als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Entrectinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 18. Februar 2021
 - Atezolizumab: Beschlüsse vom 2. April 2020
 - Pembrolizumab: Beschlüsse vom 19. September 2019
 - Pembrolizumab (PD-L1 Expression: TPS \geq 50 %): Beschluss vom 3. August 2017
 - Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
 - Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
 - Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16. März 2017

Richtlinien:

Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VI – Off-Label-Use, Beschluss vom 18. Oktober 2018: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

In der Erstlinienbehandlung wird aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % (TPS) differenziert:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von \geq 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Aktuelle Leitlinien empfehlen für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von \geq 50 % unabhängig vom histologischen Status eine

Pembrolizumab-Monotherapie. Bei der entsprechenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab, basierend auf der Studie KEYNOTE-024, ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Beschluss vom 3. August 2017). Pembrolizumab führte hierbei zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, verzögerte das Auftreten bedeutsamer Krankheitssymptome sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und zeigte vorteilhafte Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Damit stellt die Pembrolizumab-Monotherapie einen aktuellen Therapiestandard dar und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Pembrolizumab ist nur für metastasierte Patienten mit TPS $\geq 50\%$ zugelassen.

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ (TPS) auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie bewertet (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie). Da sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren ließ und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich war, wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Auf dieser Datenbasis wird Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für das plattenepitheliale NSCLC ist zudem die Kombination aus Pembrolizumab plus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (TPS) wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Der Stellenwert dieser Pembrolizumab-Kombination beim plattenepithelialen NSCLC ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, sie wird derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Zudem ist für das nicht-plattenepitheliale, metastasierte NSCLC Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie zugelassen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (TPS) wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Atezolizumab ist zudem in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC zugelassen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (TPS) wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Für Patienten mit einer PD-L1 Expression $< 50\%$ (TPS) stellt laut der vorliegenden Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cis- oder Carboplatin) mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) einen Therapiestandard dar. Aus der Evidenz lässt sich jedoch keine

Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patienten orientieren sollte.

Nab-Paclitaxel ist in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLCs zugelassen. In den Leitlinien wird diese Kombination im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, daher stuft der G-BA nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption für Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) ein.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen. Für Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) wurde auf Basis einer Meta-Analyse der beiden randomisierten, kontrollierten Studien Keynote-021G und Keynote-189 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pemetrexed plus platinhaltiger Chemotherapie festgestellt. Es zeigte sich ein Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben, dessen Ausmaß aufgrund vorliegender Subgruppenanalysen und deren relevanter Unsicherheiten nicht quantifizierbar war. Bei der Festlegung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass eine Meta-Analyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien die Datenbasis für diese Teilpopulation bildet. Des Weiteren wurde von klinischen Experten im Rahmen der Nutzenbewertungen zu Atezolizumab (Beschluss vom 2. April 2020) ausgeführt, dass Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie einen weiteren Behandlungsstandard in der Versorgung darstellt. Daher sieht der G-BA auch diese Therapieoption als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einer PD-L1-Expression < 50 % (TPS) an.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für das plattenepitheliale NSCLC ausgesprochen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) wurde auf Basis der Studie KEYNOTE 407 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber (nab-)Paclitaxel maßgeblich basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben ausgesprochen. Derzeit geht aus den in der Recherche und Synopse der Evidenz identifizierten Leitlinien noch keine eindeutige bzw. einhellige Empfehlung für den Einsatz der genannten Kombinationstherapie hervor. Jedoch wird angesichts der im Rahmen des Beschlusses über die Nutzenbewertung dargelegten positiven Behandlungseffekte der Kombination aus Pembrolizumab und Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel diese derzeit für Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % (TPS) als eine zweckmäßige Vergleichstherapie (nur bei plattenepithelialer Histologie) angesehen.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) ausgesprochen, da keine verwertbaren Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) ausgesprochen. In der Gesamtschau zeigten sich für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität und Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Nachteile für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden als für die Patienten bedeutsam angesehen. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Da Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Kombinationschemotherapie angewendet wird, kommen Monochemotherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

In der Gesamtschau hat der G-BA für Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien 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 und platinbasierter Chemotherapie wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von \geq 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor, da er keine geeigneten Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren konnte. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der seit August 2017 laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie CA209-9LA heran, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und einer platinbasierten Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen wird. Die Studie CA209-9LA wird in 103 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit plattenepitheliale und nicht plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 unabhängig von der Programmed-Cell-Death-Ligand (PD-L1)-Expression eingeschlossen. Die Einschlusskriterien der Studie CA209-9LA umfassten zusätzlich Patienten im Stadium IIIB ohne Möglichkeit zur kurativen Therapie. Dies traf jedoch nur auf 2 % der eingeschlossenen Patienten zu. Eine vorangegangene systemische Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV war nicht erlaubt. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit behandelten Hirnmetastasen konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sich die neurologische Symptomatik mindestens 2 Wochen vor Einschluss in die Studie auf den Ausgangsbefund zurückgebildet hatte und die Patienten entweder keine Corticosteroide erhielten oder eine stabile oder abnehmende Dosierung von < 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag.

In die Studie CA209-9LA wurden insgesamt 719 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (N = 361) oder ausschließlich mit platinbasierter Chemotherapie (N = 358) zugeteilt. Die Art der Chemotherapie war abhängig von der Histologie des Tumors: Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel. Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie erhielten entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Die Wahl der Platinkomponente erfolgte dabei vor Randomisierung anhand Eignungskriterien durch den Prüfarzt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression (≥ 1 % vs. < 1 %), Histologie des Tumors (plattenepitheliale Histologie vs. nicht plattenepitheliale Histologie) und Geschlecht (männlich vs. weiblich). Patienten mit nicht quantifizierbarem PD-L1-Status (Tumoren mit nicht messbarer PD-L1-Expression oder unzureichender Probenqualität für eine Bestimmung der PD-L1-Expression) wurden für die Stratifizierung der Population mit PD-L1-Expression < 1 % zugeordnet. Die Therapie mit Nivolumab sowie Ipilimumab entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die maximale Behandlungsdauer für Nivolumab + Ipilimumab beträgt 24 Monate.

Im Vergleichsarm wurden bis zu 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie verabreicht, anschließend konnten Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression ab Zyklus 5 eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression (festgestellt mittels Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1), inakzeptablen Unverträglichkeit, zum Rückzug der Einwilligung oder Erreichen der maximalen Therapiedauer. Unter bestimmten Bedingungen konnte die Therapie im Ermessen des

Prüfarztes auch nach Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Ein Wechsel von Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach Krankheitsprogression war nicht gestattet.

Primärer Endpunkt der Studie CA209-9LA war das Gesamtüberleben. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Patienten wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, zur Rücknahme der Einverständniserklärung oder zum Studienende beobachtet.

Für die Nutzenbewertung wurde der 2. Datenschnitt vom 9. März 2020 herangezogen, welcher der a priori geplanten finalen Analyse für das Gesamtüberleben entspricht. Die Analyse war nach 402 Ereignissen geplant.

Zur Studienpopulation

Das mediane Alter der in die Studie CA209-9LA eingeschlossenen Patienten lag bei 65 Jahren, es wurden nur wenige Patienten mit einem Alter von 75 Jahren oder älter eingeschlossen und der Allgemeinzustand war gemäß der Einschlusskriterien der Studie gut oder sehr gut (ECOG-Performance Status 0-1). Das mediane Alter in der Zielpopulation der Patienten mit NSCLC liegt laut EPAR (Fußnote: EPAR S. 155) hingegen bei 71 Jahren. Laut Fachinformation sind die Daten von älteren Patienten (≥ 75 Jahre) aus der Studie CA209-9LA begrenzt (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Bei diesen Patienten sollte Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden. Darauf haben auch die medizinischen Fachgesellschaften in der Stellungnahme zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hingewiesen.

Relevante Teilpopulation der Studie CA209-9LA - PD-L1 Status

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie CA209-9LA heran. Hierbei handelt es sich um Patienten mit metastasiertem, nicht plattenepitheliale oder plattenepitheliale NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression < 50 % aufweisen (N = 497). Patienten mit nicht quantifizierbarer PD-L1-Expression (Tumoren mit nicht messbarer PD-L1-Expression oder unzureichender Probenqualität für eine Bestimmung der PD-L1-Expression) wurden nicht in die Teilpopulation eingeschlossen.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Anwendung von Carboplatin gemäß der Arzneimittel-Richtlinie

Carboplatin ist nur in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Therapie des NSCLC in der Erstlinienbehandlung zugelassen, nicht aber in Kombination mit anderen Drittgenerationszytostatika. Gemäß aktueller Fassung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie kann Carboplatin im Off-Label-Use bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verordnet werden. Gemäß der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich bei Carboplatin in Kombination mit Drittgenerationszytostatika um eine

gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit in der Studie CA209-9LA adäquat umgesetzt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie CA209-9LA definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine deutliche Verbesserung des Nutzens gegenüber platinbasierter Chemotherapie bewertet.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „adäquat behandelte Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja/nein)“ für das Gesamtüberleben vor. In beiden Subgruppen wird ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie festgestellt, wobei bei Patienten mit adäquat behandelten Hirnmetastasen ein größerer Vorteil unter der Therapie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie zu erkennen ist.

Diese Effektmodifikation zeigt sich in keinem weiteren patientenrelevanten Endpunkt. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden dargestellt, führen jedoch zu keinen diesbezüglich spezifischen Aussagen in der Gesamtbewertung.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie CA209-9LA einen sekundären Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (BIRC) gemäß den RECIST v1.1-Kriterien erhoben. PFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und erstem Datum der dokumentierten Progression oder Tod.

Im Interventionsarm zeigte sich unter der Therapie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als im Vergleichsarm.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST v1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (LCSS-ASBI) und Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Die Symptomatik wird in der Studie CA209-9LA mittels des Average Symptom Burden Index des Fragebogens Lung Cancer Symptom Scale (LCSS-ASBI) erhoben.

Der allgemeine Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D (EQ-5D-VAS) erhoben. Der LCSS-ASBI und der EQ-5D wird alle 3 Wochen nach der Ausgangserhebung in den ersten 6 Monaten, danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der Nachbeobachtungstermine (Follow-up) erhoben. Zudem wird der EQ-5D-Fragebogen an den anschließenden Überlebensvisiten (alle 3 Monate im 1. Jahr der Nachbeobachtungsphase, danach alle 6 Monate) erhoben.

In seiner schriftlichen Stellungnahme stellt der pharmazeutische Unternehmer klar, dass sich die Definition „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ auf alle weiteren Folgeerhebungen bezieht, und in diesen jeweils keine Verbesserung unterhalb der Responseschwelle auftreten darf. Aus seinen mit der Stellungnahme eingereichten Auswertungen geht hervor, dass zwar für einige Patienten eine erstmalige Verschlechterung ohne weitere Erhebungen als Ereignis in die Auswertungen eingeht, jedoch ist dies zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen und betrifft nur wenige Ereignisse (LCSS-ASBI ca. 10 %, EQ-5D VAS < 5 %).

Symptomatik (LCSS-ASBI)

Für den Endpunkt Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierte Chemotherapie für den Endpunkt Symptomatik ist somit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um ≥ 7 , ≥ 10 und ≥ 15 Punkten des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Die Responderanalysen mit den Responsekriterien ≥ 7 und ≥ 10 wurden vom IQWiG im Anhang des Addendums dargestellt.

Die der Herleitung der Minimal Important Difference (MID) für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen mit den Responsekriterien ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

Hierbei zeigen sich bezüglich der Responsekriterien ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie. Bezüglich des Responsekriteriums ≥ 15 Punkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

In der Studie CA209-9LA wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte in beiden Behandlungsgruppen bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie.

schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie vor.

Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Hinsichtlich des Endpunkts Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich ein negativer Effekt von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie vor.

Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Hinsichtlich des Endpunkts Anämie (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich im Detail ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie.

Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Im Detail zeigt sich bei der Betrachtung der spezifischen UEs für die Endpunkte Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen der Haut

und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie.

Auf Basis der negativen Effekte zu SUE, schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE sowie im Detail zu immunvermittelten SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 und anderen erhobenen spezifischen UEs ist ein relevanter Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie mit bedeutsamen und für die Patienten belastenden Nebenwirkungen festzustellen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CA209-9LA für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 Expression $< 50\%$ zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie vor. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine deutliche Verbesserung des Nutzens gegenüber platinbasierter Chemotherapie bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich hinsichtlich der Symptomatik kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-9LA nicht erhoben. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere bei fortgeschritten Tumorerkrankungen und palliativen Therapiesituationen ein hoher Stellenwert beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen sind in den Endpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs sowie im Detail bei den spezifischen UEs relevante Nachteile von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie festzustellen, mit bedeutsamen und für die Patienten belastenden Nebenwirkungen.

In einer Abwägungsentscheidung stellen die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen den Zusatznutzen durch die Verbesserung im Gesamtüberleben nicht infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

In der Gesamtschau ergibt sich somit in der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und PD-L1-Expression $< 50\%$ ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft. Das Verzerrungspotential auf Studienebene und des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Ergebnisse zu Patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potentiell hoch verzerrt anzusehen und nur von begrenzter Aussagekraft. Die hierdurch bedingte reduzierte Ergebnissicherheit rechtfertigt jedoch keine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung zum Zusatznutzen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung
- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- Pembrolizumab als Monotherapie

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-9LA für die Teilpopulation Patienten mit PD-L1 Expression < 50 % zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie vor.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Mortalität liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie vor. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine deutliche Verbesserung des Nutzens gegenüber platinbasierter Chemotherapie bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich hinsichtlich der Symptomatik kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-9LA nicht erhoben.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist ein relevanter Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie festzustellen, mit bedeutsamen und für die Patienten belastenden Nebenwirkungen.

In einer Abwägungsentscheidung stellen die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen den Zusatznutzen durch die Verbesserung im Gesamtüberleben nicht infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft. Das Verzerrungspotential auf Studienebene und des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

In der Gesamtschau ergibt sich somit in der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und PD-L1-Expression < 50 % ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Nivolumab in

Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

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).

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird nur die Inzidenz für 2020 (62.380 Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patienten in der Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 81,7 % – 83,2 % (50.976 – 51.903 Patienten).
2. Davon befinden sich 48,5 % der Patienten im Stadium IV (24.749 – 25.199 Patienten).
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % – 78,5 % der Fälle durchgeführt (19.032 – 19.788 Patienten).
4. Der Anteil der Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 89,7 % – 95,1 %. Der Anteil der Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 96,1 % – 98,0 %. In der Summe beträgt die Anzahl 16.329 – 18.423 Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.
5. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) beträgt 25,9 % – 28,9 % (4.228–5.328 Patienten). Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS) < 50 % beträgt 71,1 % – 74,1 % (12.101 – 13.095 Patienten).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,8 % ergeben sich insgesamt 14.343 – 16.183 Patienten in der Zielpopulation. Davon
 - 6a. 3.714 – 4.680 Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und
 - 6b. 10.630 – 11.503 Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1-Expression (TPS) < 50 %.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

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: 28. April 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer eine Patientenkarte zur Verfügung gestellt werden.

Die Daten von älteren Patienten (≥ 75 Jahre) aus der Studie CA209-9LA sind begrenzt. Bei diesen Patienten sollte Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2021).

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Nivolumab in der Kombinationstherapie mit Ipilimumab plus 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie 360 mg alle 21 Tage, die Dosierung von Ipilimumab 1 mg/kg KG. Nach dem Absetzen der platinbasierten Chemotherapie wird die Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab fortgesetzt.

Der Wirkstoff Ipilimumab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).²

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung wird das dreiwöchige Therapieschema herangezogen.

Cisplatin wird je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m², in Kombination mit Docetaxel und Pemetrexed 75 mg/m² und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m².

² https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0. Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von 500 mg/m² abgestellt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1	8,7
+ 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
oder				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung				
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	3	52,2
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	3	52,2

Verbrauch:

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.

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 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 100 mg + 2 x 40 mg	17,4	52,2 x 100 mg + 34,8 x 40 mg
+ Ipilimumab	1 mg/ kg KG = 77 mg	77 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
+ 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie					
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2	2 x 100 mg + 2 x 50 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	2	4 x 500 mg
oder					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	2	2 x 600 mg + 4 x 150 mg + 2 x 50 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	2	4 x 500 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	2	4 x 100 mg + 2 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung					
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))					

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg x 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2000 mg + 69,6 x 200 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34,8	34,8 x 50 mg
	30 mg/m ² = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg x 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2000 mg + 69,6 x 200 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34,8	34,8 x 50 mg
	30 mg/m ² = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 40 mg	4 ml IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Nivolumab 100 mg	10 ml IFK	1.344,24 €	1,77 €	73,81 €	1.268,66 €
Ipilimumab 50 mg	10 ml IFK	3.849,07 €	1,77 €	216,54 €	3.630,76 €
Carboplatin 50 mg	5 ml INF	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 150 mg	15 ml INF	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	60 ml INF	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,43 €	1,77 €	1,73 €	43,93 €
Cisplatin 100 mg	100ml IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	303,80 €	1,77 €	13,89 €	288,14 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	450,59 €	1,77 €	20,86 €	427,96 €
Pemetrexed 500 mg	1 PIK	2.533,30 €	1,77 €	379,41 €	2.152,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin 50 mg	5 ml INF	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 150 mg	15 ml INF	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	60 ml INF	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Cisplatin 10 mg	10 ml IFK	17,26 €	1,77 €	0,30 €	15,19 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,43 €	1,77 €	1,73 €	43,93 €
Cisplatin 100 mg	100ml IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Docetaxel 160 mg	8 ml IFK	1.397,36 €	1,77 €	175,44 €	1.220,15 €
Gemcitabin 200 mg	2 ml IFK	28,57 €	1,77 €	0,83 €	25,97 €
Gemcitabin 2000 mg	20 ml IFK	193,96 €	1,77 €	8,68 €	183,51 €
nab- Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,09 €	1,77 €	52,91 €	374,41 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	303,80 €	1,77 €	13,89 €	288,14 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	450,59 €	1,77 €	20,86 €	427,96 €
Pembrolizumab 100 mg	4 ml IFK	3.037,06 €	1,77 €	170,17 €	2.865,12 €
Pemetrexed 500 mg	1 PIK	2.533,30 €	1,77 €	379,41 €	2.152,12 €
Vinorelbin 10 mg	1 ml IFK	41,39 €	1,77 €	3,84 €	35,78 €
Vinorelbin 50 mg	5 ml IFK	156,44 €	1,77 €	18,40 €	136,27 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, INF = Infusionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021

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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	2	91,10 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	6 x 1.000 ml INF	24,26 €	1,21 €	1,98 €	21,07 €	2	21,07 € -
	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €		32,58 €
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg ⁴	10 TAB	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €	2	30,37 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,62 €	1,77 €	1,92 €	14,93 €	2	14,93 €
Cimetidin 300 mg i.v. ⁴	10 IFK x 200 mg	21,55 €	1,77 €	0,00 €	19,78 €	2	19,78 €
Pemetrexed							
Dexamethason ⁴ 2 x 4 mg	20 TAB 4 mg	24,34 €	1,77 €	1,05 €	21,52 €	6	21,52 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag ⁵	100 x 400 µg TAB	16,21 €	0,81 €	2,38 €	13,02 €	70	13,02 € -
	50 x 400 µg TAB	8,89 €	0,44 €	1,14 €	7,31 €		20,33 €

4 Festbetrag

5 Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Vitamin B12 ⁴ 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	5 x 1.000 µg ILO	4,49 €	0,22 €	0,19 €	4,08 €	1	4,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg ⁴	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €	17,4	81,32 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,62 €	1,77 €	1,92 €	14,93 €	17,4	103,91 €
Cimetidin 300 mg i.v. ⁴	10 IFK x 200 mg	21,55 €	1,77 €	0,00 €	19,78 €	17,4	68,83 €
Pemetrexed							
Dexamethason ⁴ 2 x 4 mg	100 TAB 4 mg	79,27 €	1,77 €	5,40 €	72,10 €	52,2	75,27 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag ⁵	100 x 400 µg TAB	16,21 €	0,81 €	2,38 €	13,02 €	365	47,52 € - 95,05 €
Vitamin B12 ⁴ 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,33 €	6,70 €	5,8	3,89 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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 folgenden 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. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG § 35a hat in ihrer Sitzung am 13. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 2. Dezember 2020 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 17. November 2020 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 11. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 29. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 20. Mai 2021 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 25. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Oktober 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021 29. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Mai 2021 18. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juni 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken