

Tragende Gründe

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

Vom 16. September 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	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf.....	18

1. Rechtsgrundlage

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

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) am 27. August 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 21. Februar 2019 wurde eine Befristung bis zum 1. April 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Opdivo am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 31. März 2021. das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 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 als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab (nur für Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)
oder
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)
oder
- Beobachtendes Abwarten

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

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 neben Nivolumab in der vorliegenden Indikation die Wirkstoffe Pembrolizumab und Interferon alfa-2b zur Verfügung. Des Weiteren ist explizit zur adjuvanten Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib zugelassen.
- zu 2. Eine adjuvante Radiotherapie kann im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell in Betracht gezogen werden.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Pembrolizumab – Beschluss vom 19. September 2019
 - Dabrafenib – Beschluss vom 22. März 2019
 - Trametinib – Beschluss vom 22. März 2019
 - Nivolumab – Beschluss vom 21. Februar 2019
- 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. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kann 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 zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Für die Therapie von Patientinnen und Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. In der zugrundeliegenden Evidenz wird eine Interferon-Therapie zur adjuvanten Behandlung des kutanen Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion nicht mehr empfohlen. Interferon alfa-2b kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Neben Interferon alfa-2b besitzen zudem die Wirkstoffe Dabrafenib + Trametinib sowie Pembrolizumab eine Zulassung zur adjuvanten Behandlung des Melanoms.

Die Wirkstoffkombination Dabrafenib + Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. Für Dabrafenib + Trametinib stellte der G-BA mit Beschluss vom 22. März 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten fest. Es zeigten sich sehr deutliche Vorteile in Bezug auf Rezidive und deutliche Vorteile im Gesamtüberleben bei gleichzeitig relevanten Nachteilen bezüglich Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben war die mediane Überlebenszeit in beiden Armen noch nicht erreicht. Der Beschluss ist daher bis zum 1. April 2024 befristet.

Pembrolizumab ist zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt. Für Pembrolizumab wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. Es zeigten sich deutliche Vorteile in Bezug auf Rezidive bei gleichzeitig relevanten Nachteilen in den Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen keine Ergebnisse vor. Ferner wurden die Ergebnisse zu Rezidiven als noch nicht abschließend bewertbar eingestuft, da die Beobachtungsdauer noch nicht ausreichend lang war. Der Beschluss ist daher bis zum 1. April 2024 befristet.

Sowohl die Kombination Dabrafenib + Trametinib als auch die Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab haben Eingang in die Empfehlungen der Leitlinien gefunden. Damit übereinstimmend sind die Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der AkdÄ, die sich an der Frage zur Vergleichstherapie beteiligt haben.

Demnach wird für Patientinnen und Patienten mit BRAF Wildtyp auf die Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab und für Patientinnen und Patienten im mit BRAF-V600-Mutation sowohl auf die Anti-PD-1-Antikörper als auch auf die Wirkstoffkombination Dabrafenib + Trametinib abgestellt. Gleichwohl ergeben sich aus den bislang durchgeführten Nutzenbewertungen sowohl in Bezug auf Dabrafenib + Trametinib als auch Pembrolizumab relevante Unsicherheiten in Hinblick auf die Datenlage, welche in der Befristung der Beschlüsse mündeten.

Daher wird neben den genannten Therapieoptionen - Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) und Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) - auch das „Beobachtende Abwarten“ als eine gleichermaßen 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:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Beschlusses vom 21. Februar 2019 legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten vor. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Ipilimumab schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) sowie die Studie CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab) ein. Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer die direkt vergleichende, 3-armige Studie IMMUNED (Nivolumab vs. Placebo vs. Nivolumab + Ipilimumab) vor.

Studie CA209-238

In die Studie CA209-238 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Krankheitsstadium IIIB, IIIC oder IV eingeschlossen (Klassifikation gemäß AJCC2, Version 7). Die Patientinnen und Patienten galten als frei von Erkrankung und waren in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS: 0-1). Die Randomisierung erfolgte 1:1 (jeweils 453 Patientinnen und Patienten pro Arm) stratifiziert nach PD-L1 Status (positiv [$\geq 5\%$] vs. negativ [$< 5\%$] / nicht quantifizierbar) und Krankheitsstadium gemäß AJCC. Die Studienpopulation erhielt entweder eine Behandlung mit Nivolumab (3 mg/kg Körpergewicht) oder eine Behandlung mit Ipilimumab (10 mg/kg Körpergewicht). Im Vergleich zur aktuellen Fachinformation von Nivolumab ergibt sich hierbei eine Diskrepanz bezüglich des Dosierungsschemas von Nivolumab. Diese wurde nach der Zulassung angepasst und sieht die Verabreichung von Nivolumab als fixe Dosierung vor. Für die Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass sich dadurch kein relevanter Einfluss auf die beobachteten Effekte ergibt.

Die Behandlungsdauer war in beiden Studienarmen auf 1 Jahr beschränkt. Patientinnen und Patienten wurden bis zum Rezidiv oder dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizität behandelt.

Die Studie wurde in 130 Zentren unter anderem in Süd- und Nord-Amerika, Europa und Asien durchgeführt und startete im März 2015.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-238 war das rezidivfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse. Für den adjustierten indirekten Vergleich wurde die finale Analyse zum 3. Datenschnitt vom 29. Januar 2020 mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 48 Monaten herangezogen.

Studie CA184-029

In die Studie CA184-029 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIA mit Metastasen > 1 mm, IIIB oder IIIC ohne In-transit-Metastasen eingeschlossen (Klassifikation gemäß AJCC2, Version 6). Die Patientinnen und Patienten galten als frei von Erkrankung und waren in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS: 0-1). In der Studie wurden 475 Patientinnen und Patienten im Ipilimumab-Arm (10 mg/kg Körpergewicht) und 476 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert. Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere die Diagnostik der Rezidive gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms umfasst. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Stadium der Erkrankung gemäß AJCC2 und der Region.

Die Behandlung erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs oder nicht akzeptabler anhaltender Toxizität. Die Behandlungsdauer betrug in beiden Studienarmen 3 Jahre.

Die Studie wurde in 92 Zentren, vor allem in Nord-Amerika und Europa (einschließlich Deutschland) durchgeführt und lief von 2006 bis 2018.

Primärer Endpunkt der Studie war das rezidivfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, fernmetastasefreies Überleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Der Nutzenbewertung wurde die finale Analyse zum 2. Datenschnitt vom 13. Mai 2016 mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 53 Monaten zugrunde gelegt.

Zur Ähnlichkeit der Studien CA209-238 und CA184-029 im indirekten Vergleich

Es ergeben sich Unterschiede zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 insbesondere in Hinblick auf die in die Studien eingeschlossenen Krankheitsstadien. Für die Studie CA184-029 liegen keine Daten zu Erwachsenen mit Melanom im Stadium-IV und für die Studie CA209-238 keine Daten zu Erwachsenen mit Melanom im Stadium-IIIA vor. Vor diesem Hintergrund werden für den adjustierten indirekten Vergleich Auswertungen zur Teilpopulation der überlappenden Populationen im Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen.

Relevante Unterschiede zwischen den beiden Studien ergeben sich zudem in Bezug auf die verfügbaren Folgetherapien nach einem Rezidiv aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume der Studiendurchführung. Der Großteil der aktuell verfügbaren Wirkstoffe, insbesondere Immuntherapien, war zum Zeitpunkt der Studie CA184-029 im Gegensatz zur Studie CA209-238 nicht zugelassen und stand den Patientinnen und Patienten der Studie CA184-029 nicht in einem relevanten Umfang als Folgetherapie zur Verfügung. Die Unterschiede bezüglich der Zeiträume der Studiendurchführung betreffen insbesondere die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben.

Es zeigen sich jedoch keine weiteren Unterschiede, die die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich endpunktübergreifend infrage stellen, sodass für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten mit adjuvanter Therapie nach Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen wird.

Studie IMMUNED

Bei der Studie IMMUNED handelt es sich um eine 3-armige, multizentrische, doppelblinde RCT, bei der Nivolumab mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowie mit Placebo verglichen wird. Es handelt sich dabei um eine Prüfarzt-initiierte Studie, bei der Patientinnen

und Patienten mit Melanom im Krankheitsstadium IV in einem Verhältnis von 1:1:1 einer Behandlung mit Nivolumab (N=95), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (N= 56) oder Placebo (N = 52) zugeteilt wurden. Die Studie startete 2015 und wird ausschließlich in Deutschland durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten sollten bei Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS: 0-1) sein, mussten innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn eine Operation oder Strahlentherapie zur Behandlung des Melanoms erhalten haben und durften anschließend keine Krankheitszeichen mehr zeigen (No Evidence of Disease [NED]). Unklar ist, über welche Kriterien NED in der Studie IMMUNED definiert ist und inwiefern bei den Patientinnen und Patienten nach einer Operation entsprechend den Kriterien der pivotalen Studie CA209-238 eine vollständige Resektion vorlag.

Primärer Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben, sekundäre Endpunkte sind u.a. Gesamtüberleben und Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Für die noch laufende Studie stehen ausschließlich Auswertungen zum rezidivfreien Überleben und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aus einer prädefinierten Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 02. Juli 2019 zur Verfügung. Finale Analysen werden voraussichtlich im Oktober 2021 vorliegen.

Für die Nutzenbewertung wird die Studie IMMUNED nicht herangezogen, da unklar ist, inwiefern Patientinnen und Patienten nach einer Operation die Kriterien einer vollständigen chirurgischen Resektion gemäß der Zulassungsstudie 238 erfüllen mussten und damit der für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation entsprechen. Zudem erhielt ein Teil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ausschließlich eine Strahlentherapie.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Erstbeschlusses vom 21.02.2019 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie CA209-238 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können. Der Erstbeschluss beruhte auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 12. Juni 2017, bei dem keine Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben vorlagen. Zudem lagen für die Endpunkte zu Rezidiven die Ergebnisse einer Interimsanalyse vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten zugrunde. Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab nach Ablauf der Geltungsdauer des Beschlusses zum 1. April 2021 sollten im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Neubewertung nach Fristablauf erneut einen adjustierten indirekten Vergleich der beiden Studien CA209-238 und CA184-029 vor. Hierbei werden jeweils die finalen Datenschnitte beider Studien herangezogen, die auch Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven mit ausreichend langer Beobachtungsdauer aufweisen. Den Auflagen der Befristung kommt der pharmazeutische Unternehmer damit nach.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C liegen Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studien CA209-238 und CA184-029 vor. Aufgrund der oben genannten Unterschiede im Versorgungsstandard hinsichtlich der verfügbaren Folgetherapien nach Rezidiv zwischen den beiden Studien sind die Ergebnisse für den

Endpunkt Gesamtüberleben aus den beiden Studien inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

Der pharmazeutische Unternehmer legt diesbezüglich Sensitivitätsanalysen vor, um die Robustheit des beobachteten Effekts zu belegen. Im Detail erfolgte hierbei zwar eine Adjustierung nach Folgetherapie, die Art der Folgetherapie ist jedoch nicht in die Analyse eingegangen, wodurch die neu zugelassenen Optionen nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt werden die Sensitivitätsanalysen nicht als hinreichend erachtet, um sie für den indirekten Vergleich heranzuziehen.

Morbidität

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

Die Patientinnen und 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. Für die vorliegende Bewertung der Endpunkte Rezidive und RFS wurden die Auswertungen zu den finalen Datenschnitten vom 29. Januar 2020 (CA209-238) und 13. Mai 2016 (CA184-029) herangezogen. Die medianen Beobachtungsdauern für das rezidivfreie Überleben wurden zu den finalen Datenschnitten in allen Studienarmen erreicht.

Die Operationalisierung der Endpunkte in den beiden Studien CA209-238 und CA184-029 sowie die Beobachtungsdauern unterscheiden sich, jedoch legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertungen Auswertungen vor, die als hinreichend ähnlich für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs eingeschätzt werden.

Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:

- lokales Rezidiv
- in-transit Metastasen (ausschließlich in Studie CA184-092)
- regionales Rezidiv
- Fernrezidiv
- Tod (vor Eintritt des Rezidivs)

Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patientinnen und 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.

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.

Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein 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 Patientinnen und 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.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS wurde ausschließlich in der Studie CA209-238 erhoben, sodass auf Basis dieses Endpunktes kein adjustierter, indirekter Vergleich durchgeführt werden kann.

Im Ergebnis liegen zur Endpunktkategorie Morbidität aus dem adjustierten indirekten Vergleich verwertbare Daten für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben vor, aus denen sich für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ergibt.

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 nur ergänzend dargestellt.

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

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab gegenüber Placebo.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil beim Endpunkt Abbruch wegen UEs für Nivolumab gegenüber Placebo.

Immunvermittelte UE

Die Daten zu Immunvermittelten UE werden aufgrund unzureichender Informationen zur Operationalisierung der immunvermittelten UE als nicht verwertbar angesehen. Hierbei ist insbesondere unklar, welche Ereignisse in den Endpunkt eingehen und ob eine hinreichende Ähnlichkeit der Operationalisierung für den indirekten Vergleich gegeben ist.

In der Gesamtschau zeigen sich bei den Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) zwischen den Behandlungsarmen. Dagegen zeigt sich ein Nachteil für Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse.

Endpunktübergreifende Betrachtung aus dem indirekten Vergleich

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. Zwar liegen keine Subgruppenanalysen aus dem indirekten Vergleich zum Merkmal Krankheitsstadium im aktuellen Dossier vor, allerdings stützen die Ereigniszeitanalysen für das rezidivfreie Überleben der Studie 238 zum finalen Datenschnitt für die Patientengruppen IIIB/C und IV die Einschätzung zur Übertragbarkeit aus der Erstbewertung. Hier hatten nachgereichte Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) gezeigt, dass für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab keine Effektmodifikation und vergleichbare Effektschätzer vorliegen. Es liegen zwar 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. Diese Einschätzung wird auch durch die Daten zu Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV aus der direkt vergleichenden Studie IMMUNED unterstützt, die jedoch für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus den bereits genannten Gründen nicht herangezogen wird.

Sowohl bei Patientinnen und 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 / Fazit

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) nach Bucher. 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, deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten für die Patientenpopulation IIIB/C.

Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

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 (EORTC QLQ-C30) bzw. der ausschließlichen Erhebung in der Studie CA209-238 (EQ-5D VAS) als nicht verwertbar angesehen.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine relevanten Unterschiede bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) zwischen den Behandlungsarmen. Dagegen zeigt ein Nachteil für Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse.

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

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse liegt allein für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ein Vorteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten vor. Der positive Effekt ist deutlich und basiert auf aussagekräftigen Daten aus einer hinreichend langen Beobachtungsdauer. In der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel dar. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und führt nicht zur Abwertung des Zusatznutzens.

In der Gesamtschau wird für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Phase-III-Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde Nivolumab über den Brückenkomparator 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.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 21. Februar 2019 in der Indikation „OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pembrolizumab (nur für Patient:innen im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patient:innen mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher von Nivolumab gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) über den Brückenkomparator Ipilimumab herangezogen.

Es liegen keine verwertbaren Daten für das Gesamtüberleben sowie für patientenberichtete Endpunkte der Morbidität oder Lebensqualität vor.

Für die Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Endpunkte Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben statistisch signifikante, deutliche Vorteile gegenüber Placebo. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich relevante Unterschiede bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zum Nachteil von Nivolumab.

In der Gesamtbetrachtung liegen allein für die Endpunkte zu Rezidiven Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo vor. Der positive Effekt ist deutlich und basiert auf aussagekräftigen Daten mit einer hinreichend langen Beobachtungsdauer. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und führt nicht zur Abwertung des Zusatznutzens.

Aufgrund des indirekten Vergleichs liegen per se relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit vor.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

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).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Berechnung der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Unternehmer ist nachvollziehbar und liegt trotz Unsicherheit in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Aufgrund aktuellerer Quellen und der zusätzlichen Berücksichtigung einiger Teilpatientengruppen im Vergleich zu den bisher im Anwendungsgebiet zugrunde gelegten Patientenzahlen, stellt diese Schätzung eine bessere Annäherung der tatsächlichen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Mai 2021):

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 Patientinnen und Patienten mit Melanomen erfahrene Fachärztin bzw. Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 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 als Monotherapie 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg 4 Wochen.

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen.

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Dabrafenib in der Kombinationstherapie mit Trametinib 150 mg zweimal täglich, die empfohlene Trametinib-Dosierung im Rahmen dieser Kombinationstherapie beträgt 2 mg einmal täglich.

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.

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 Anwendungen von Nivolumab, Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur Behandlung des adjuvanten Melanoms sind auf 12 Monate begrenzt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage Zyklus	26	1	26
	oder			
	1 x pro 28-Tage Zyklus	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage Zyklus	18	1	18
	oder			
	1 x pro 42-Tage Zyklus	9	1	9
Dabrafenib + Trametinib				
Dabrafenib	2 x täglich	365	1	365
+ Trametinib	1 x täglich	365	1	365
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	26	52 x 100 mg + 26 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg 2 x 40 mg	13	52 x 100 mg + 26 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	18	36 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	9	36 x 100 mg
Dabrafenib + Trametinib					
Dabrafenib	150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 x 75 mg
+ Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaugabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1.344,24 €	1,77 €	73,81 €	1.268,66 €
Nivolumab 40 mg	1 IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3.037,06 €	1,77 €	170,17 €	2.865,12 €
Dabrafenib 75 mg	120 HKP	5.831,71 €	1,77 €	0,00 €	5.829,94 €
Trametinib 2 mg	30 FTA	4.367,34 €	1,77 €	0,00 €	4.365,57 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 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.

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:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfsstaxe“, 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 28. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Juli 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 31. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. April 2021 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. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. August 2021 statt.

Mit Schreiben vom 10. August 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. August 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 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. August 2021 1. September 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken