

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 (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom,
Erstlinienbehandlung, Kombination mit Cabozantinib)

Vom 21. Oktober 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.....	8
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16

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 13. April 2021 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 30. April 2021, 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 (Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, Kombination mit Cabozantinib) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. August 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 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 Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.10.2021):

- siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

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 Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen die Wirkstoffe Aldesleukin, Avelumab in Kombination mit Axitinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Cabozantinib, Interferon alfa-2a, Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Pazopanib, Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Sunitinib, Temozolomid und Tivozanib zur Verfügung.
- zu 2. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020
- Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018

Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms – Beschluss vom 8. Juni 2016

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. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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.

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfehlen aktuelle Leitlinien einhellig Immuncheckpointinhibitor-basierte Kombinationstherapien.

Für diese Immuncheckpointinhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem Ergebnisse aus Nutzenbewertungsverfahren vor.

Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score² 1-2) und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3) mit Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurde mit dem Beschluss vom 14. Mai 2020 für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3) ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.

Entsprechend dem Beschluss vom 14. Mai 2020 liegt für Avelumab in Kombination mit Axitinib für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

² International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium

kein Zusatznutzen gegenüber Sunitinib vor. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.

In den Leitlinien und den schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird anhand von Risikoscores (IMDC-Score) zwischen Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.

Für Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib empfohlen. Zudem wird auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib (mit schwächerem Empfehlungsgrad) empfohlen.

Für Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) werden Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bevorzugt empfohlen. Zudem wird, mit schwächerem Empfehlungsgrad, auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib empfohlen.

Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert.

Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil (günstig; intermediär/ungünstig) sowie des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel, erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Patientenpopulationen mit günstigem Risikoprofil und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, trotz teilweiser überlappender Therapieempfehlungen, getrennt zu betrachten.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt daher Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für a) Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Für b) Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden 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 Cabozantinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche nach dem Verfahren von Bucher et al. im Dossier vor. Dabei zieht er jeweils die Studie CheckMate 9ER auf der Seite der Intervention (Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vs. Sunitinib) und auf der Vergleichsseite die Studien KEYNOTE-426 (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib), CheckMate 214 (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Sunitinib) und JAVELIN Renal 101 (Avelumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib) heran. Als Brückenkomparator fungiert in allen drei indirekten Vergleichen Sunitinib. Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet im Rahmen der von ihm durchgeführten indirekten Vergleiche im Einzelnen folgende Populationen:

- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit jeglichem Risikoprofil,
- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil,
- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Avelumab in Kombination mit Axitinib: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt jeweils die aus diesen drei indirekten Vergleichen erhaltenen Ergebnisse für die jeweilige von ihm betrachtete Population dar. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

Bewertung:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (CheckMate 9ER) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (KEYNOTE-426) umfasst Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation a) aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen, da laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier aus der Studie KEYNOTE-426 separate Ergebnisse für die Patientengruppe mit günstigem Risikoprofil vorliegen.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation a) vor.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Wie zuvor beschrieben, legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den drei verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei betrachtet der pharmazeutische Unternehmer Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Eine Zuordnung dieser Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer jedoch nicht vor.

Somit liegt keine separate Betrachtung für Patientenpopulation b) unter Berücksichtigung aller drei adjustierten indirekten Vergleiche vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen. Da der pharmazeutische Unternehmer keine einzelne Therapieoption aus den möglichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) ausgewählt hat, ist es erforderlich eine Aussage zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation b) vor.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Opdivo mit dem Wirkstoff Nivolumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Opdivo ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

und

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3).

Zu Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bestimmt.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (Studie CheckMate 9ER) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Studie KEYNOTE-426) über den Brückenkomparator Sunitinib umfasst Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation a) aus dem adjustierten indirekten Vergleich von

Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Daher liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation a) vor.

Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Zu Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

bestimmt.

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche nach dem Verfahren von Bucher et al. vor. Dabei betrachtet er folgende Populationen: Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den separaten Patientenpopulationen a) und b) nimmt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

Somit liegt keine separate Betrachtung für Patientenpopulation b) unter Berücksichtigung aller drei adjustierten indirekten Vergleiche vor. Diese wäre jedoch grundsätzlich möglich gewesen. Da der pharmazeutische Unternehmer keine einzelne Therapieoption aus den möglichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) ausgewählt hat, ist es erforderlich eine Aussage zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib für Patientenpopulation b) vor.

Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

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 Patientenzahlen aus dem parallel gefassten Beschluss zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im identischen Anwendungsgebiet zugrunde. Gegenüber den vorliegend vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen bilden diese Zahlen eine breitere Spanne ab. Diese breitere Spanne wird, vor dem Hintergrund der in beiden Fällen mit Unsicherheiten behafteten Ermittlung der

Stadienverteilung und zusätzlich aufgrund der Unsicherheit hinsichtlich der älteren Datenquelle in der vorliegenden Herleitung, als geeigneter erachtet.

Zudem wird somit eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen mit dem parallel gefassten Beschluss zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ermöglicht.

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: 15. September 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 Patienten mit Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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.

In der Studie CheckMate 9ER wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2021).

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.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Cabozantinib	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u>				
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Axitinib	2 x täglich	365	1	365
b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)</u>				
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)				
Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Axitinib	2 x täglich	365	1	365
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Initiale Behandlung				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Folgebehandlung				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	20,1	1	20,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	9,3	1	9,3
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Axitinib	2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)³.

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
Zu bewertendes Arzneimittel: Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	26,1	52,2 x 100 mg + 26,1 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg + 2 x 40 mg	13,0	52,0 x 100 mg 26,0 x 40 mg
Cabozantinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u>					
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u>					
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)					
Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Initiale Behandlung					
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	4	8 x 100 mg + 4 x 40 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 50 mg	4	8 x 50 mg
Folgebehandlung					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungsta- ge/ Patient / Jahr	Jahresdurchsch- nittsverbrauch nach Wirkstärke
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	20,1	40,2 x 100 mg + 20,1 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg 2 x 40 mg	9,3	37,2 x 100 mg + 18,6 x 40 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2x 5 mg	365	730 x 5 mg

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgr- öße	Kosten (Apotheke abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener 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 €
Cabozantinib 40 mg	30 HKP	5 709,38 €	1,77 €	322,79 €	5 384,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Avelumab 200 mg	1 IFK	834,55 €	1,77 €	45,59 €	787,19 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Axitinib 5 mg	56 FTA	3 597,14 €	1,77 €	0,00 €	3 595,37 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 849,07 €	1,77 €	216,54 €	3 630,76 €
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 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,06 €	1,77 €	170,17 €	2 865,12 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut der Fachinformation von Avelumab ist vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

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 „Hilfssteuer“, 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 Hilfssteuer 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 folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfssteuer. 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 22. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. April 2021 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 3. Mai 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. Juli 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. August 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. September 2021 statt.

Am 1. Oktober 2021 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 1. Oktober 2021 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29. Juli 2021. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
----------------	--------------	----------------------------

Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. September 2021 22. September 2021 6. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken