

# Nivolumab (Melanom bei Jugendlichen, fortgeschritten)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on a dark blue segment.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-58

Version: 1.0

Stand: 27.09.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1644

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Nivolumab (Melanom bei Jugendlichen, fortgeschritten) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

30.06.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-58

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Anne Wispler.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und dem Hautkrebsnetzwerk Deutschland e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffene sowie das Hautkrebsnetzwerk Deutschland e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Raphaela Gorris
- Lars Beckmann
- Katharina Frangen
- Tatjana Hermanns
- Ana Liberman
- Min Ripoll
- Veronika Schneck
- Volker Vervölgyi

### **Schlagwörter**

Nivolumab, Melanom, Adoleszent, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Nivolumab, Melanoma, Adolescent, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Nivolumab ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Da eine Bewertung von Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen bereits in früheren Verfahren stattgefunden hat (als Monotherapie [1] oder in Kombination mit Ipilimumab [2]), bezieht sich die vorliegende Dossierbewertung nur auf Jugendliche ab 12 Jahren.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab (als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2023 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger verzichtet.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 V, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 V, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## Teil I: Nutzenbewertung



# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.8</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.14</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.15</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.16</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab.....	I.5
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab.....	I.8
Tabelle 5: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform-B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich mit Pembrolizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren <sup>b</sup>	Pembrolizumab <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und / oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. c. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

Der G-BA hat Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Er weist hierzu darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel,

die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts (BSG) zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Der pU weicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Er teilt die Fragestellung auf und benennt jeweils mehrere Wirkstoffe:

- Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab jeweils in Erstlinientherapie: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Vemurafenib + Cobimetinib [nur für Patientinnen und Patienten mit Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma – Isoform-B[BRAF]-V600-Mutation], Dabrafenib + Trametinib [nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation], Encorafenib + Binimetinib [nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation], Nivolumab [Monotherapie; nur für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab], Pembrolizumab [Monotherapie]),
- Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab jeweils nach Erstlinientherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapie(n) und des BRAF-Status (Vemurafenib + Cobimetinib [nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation], Dabrafenib + Trametinib [nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation], Encorafenib + Binimetinib [nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation], Ipilimumab [Monotherapie], Nivolumab [Monotherapie; nur für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab], Pembrolizumab [Monotherapie]).

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen.

### **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit dem pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie identifiziert, die einen direkten Vergleich von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglicht.

Der pU legt im Dossier insgesamt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab.

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren <sup>b</sup>	Pembrolizumab <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und / oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.  
c. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich mit Pembrolizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren <sup>b</sup>	Pembrolizumab <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und / oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. c. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

Der G-BA hat Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Er weist hierzu darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts (BSG) zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Der pU weicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Er unterscheidet zwischen einer Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie oder in

Kombination mit Ipilimumab, jeweils in Erstlinientherapie und nach Erstlinientherapie. Für diese Populationen erachtet der pU folgende zweckmäßige Vergleichstherapien als adäquat:

- Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab jeweils in Erstlinientherapie: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie benennt der pU

- Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma – Isoform-B[BRAF]-V600-Mutation),
- Dabrafenib + Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation),
- Encorafenib + Binimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation),
- Nivolumab (Monotherapie; nur für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab),
- Pembrolizumab (Monotherapie).

- Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab jeweils nach Erstlinientherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapie(n) und des BRAF-Status.

Als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie benennt der pU

- Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation),
- Dabrafenib + Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation),
- Encorafenib + Binimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation),
- Ipilimumab (Monotherapie),
- Nivolumab (Monotherapie; nur für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab),
- Pembrolizumab (Monotherapie).

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.



Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 24.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 24.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 17.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 24.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 13.07.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab im Anwendungsgebiet ermöglicht. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Der pU gibt an, dass er unabhängig vom Studiendesign insgesamt keine relevante klinische Studie im gesamten Anwendungsgebiet identifizieren konnte, die zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet sei. Einen Einzelfallbericht für das vorliegende Anwendungsgebiet aus der einarmigen Multikohorten-Studie CA209-070 [4], die der Zulassungsbehörde im Zulassungsverfahren vorgelegt wurde, habe er aus Datenschutzgründen nicht dargestellt. Weiter beschreibt der pU, dass er einen Evidenztransfer von der Erwachsenenpopulation auf die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren als nicht durchführbar einschätzt.

Somit legt der pU im Dossier insgesamt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren <sup>b</sup>	Pembrolizumab <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.            b. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und / oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.            c. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Dies ist nicht sachgerecht, da der pU keine Daten für einen Vergleich von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorlegt, sondern sein Vorgehen mit dem von der Europäischen Arzneimittelagentur bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Profil von Nivolumab sowie der Seltenheit der Erkrankung im relevanten Alterssegment begründet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2015 [Zugriff: 25.08.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a15-27\\_nivolumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/a15-27_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 25.08.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a16-35\\_nivolumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/a16-35_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Davis KL, Fox E, Merchant MS et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADV1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2020; 21(4): 541-550. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30023-1](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30023-1).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
melanoma AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child" AND ( nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538 )

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
melanom* AND (nivolumab* OR BMS-936558 OR BMS936558 OR (BMS 936558) OR MDX-1106 OR MDX1106 OR (MDX 1106) OR ONO-4538 OR ONO4538 OR (ONO 4538)) [Under 18]

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(nivolumab OR BMS-936558 OR BMS 936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX 1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO4538) AND melanom*

## **I Anhang B    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:*

*Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.*

*Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.*

*Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement.*

*Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen, Patienten mit Infusionsreaktionen, Patienten mit systemischer Immunsuppression sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.*

*Spezifisch für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms werden außerdem (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Patienten unter systemischen Immunsuppressiva sowie für Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen ergänzt.*

*Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren*

*enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“*



## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 V, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.6
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.6
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.6
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 V, Abschnitt 3.3) ....</b>	<b>II.7</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.7</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.12</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.10

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 V, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 V (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das maligne Melanom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab [1]. In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientenpopulation zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Vor diesem Hintergrund bezieht sich die vorliegende Bewertung auf die Anwendung von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren.

Gemäß den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird als Zielpopulation von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und / oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU gibt an, dass ein beträchtlicher Anteil der Patientinnen und Patienten auf die derzeitigen Erstlinienbehandlungen nicht anspricht oder nach initialem Ansprechen einen Rückfall erleidet. Somit bestehe ein hoher Bedarf an Arzneimitteln sowohl für die Erstlinienbehandlung als auch die Behandlung in späteren Therapielinien.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU legt den Beschluss des G-BA zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023 zugrunde. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren zu einem deckungsgleichen Anwendungsgebiet [2]. In dem Beschluss wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit ca. 1 bis 4 Patientinnen und Patienten angegeben. Auf Basis dessen gibt der pU für das vorliegende Anwendungsgebiet ebenfalls eine Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in Höhe von 1 bis 4 Patientinnen und Patienten an.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU, bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation den Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023 [2] zugrunde zu legen ist vor dem Hintergrund des deckungsgleichen Anwendungsgebietes grundsätzlich

nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in der dazugehörigen Dossierbewertung zu Pembrolizumab [3] sowie in den entsprechenden Tragenden Gründen des G-BA [4] die Angaben zur GKV-Zielpopulation (1 bis 4 Patientinnen und Patienten) als unterschätzt bewertet wurden. Diese Unterschätzung ist demnach auch für das vorliegende Verfahren anzunehmen.

### II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass in den nächsten Jahren ein sinkender Trend hinsichtlich der Inzidenz sowie der Prävalenz zu erwarten ist und weist selber darauf hin, dass diese Prognose mit Unsicherheit behaftet ist.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Nivolumab (+ Ipilimumab)	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom	1–4	Der pU legt den Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023 zugrunde [2]. Das Vorgehen des pU ist aufgrund des deckungsgleichen Anwendungsgebietes grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass in der dazugehörigen Dossierbewertung [3] sowie den Tragenden Gründen des G-BA [4] die GKV-Zielpopulation (1 bis 4 Patientinnen und Patienten) als unterschätzt bewertet wurde.
a. Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 V, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 V (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Pembrolizumab

Der pU liefert in Modul 3 V (Abschnitt 3.3) Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden. Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zur Ipilimumab Monotherapie, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,5,6]. Der pU berechnet die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf eine Nachkommastelle gerundet.

Da in den Fachinformationen [1,6] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Für Ipilimumab ist die Behandlungsdauer auf eine Induktionsphase von 4 Zyklen begrenzt [5].

Nivolumab als Monotherapie wird der Fachinformation zufolge bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht unter 50 kg alle 2 Wochen (3 mg/kg Körpergewicht) oder alle 4 Wochen (6 mg/kg Körpergewicht) angewendet [1]. Nivolumab wird bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg alle 2 Wochen (240 mg) oder alle 4 Wochen (480 mg) angewendet [1].

Die Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird in 2 Phasen eingeteilt: Induktionsphase und Erhaltungsphase. In der Induktionsphase wird Nivolumab alle 3 Wochen (1 mg/kg Körpergewicht) für 4 Zyklen und Ipilimumab alle 3 Wochen (3 mg/kg) für 4 Zyklen angewendet [1,5]. In der Erhaltungsphase wird Nivolumab als Monotherapie nach oben genanntem Schema fortgesetzt.

Pembrolizumab wird der Fachinformation zufolge bei Jugendlichen ab 12 Jahren alle 3 Wochen (2 mg/kg bis zu einem Maximum von 200 mg) angewendet [6].

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen (siehe Abschnitt II 2.1) [1,5,6].

Bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom erfolgt die Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht (bzw. bis zu einem Maximum von 200 mg pro Behandlungstag bei Pembrolizumab [6]). Zur Berechnung einer Untergrenze des Verbrauchs legt der pU ein Körpergewicht von 47,1 kg zugrunde, welches dem durchschnittlichen Gewicht von Kindern im Alter von 12 bis unter 13 Jahren gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 entspricht [7]. Zur Berechnung einer Obergrenze des Verbrauchs in der Induktionsphase für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowie für Pembrolizumab legt der pU ein Körpergewicht von 67,0 kg zugrunde, welches dem durchschnittlichen Gewicht von Kindern im Alter von 17 bis unter 18 Jahren gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 entspricht [7].

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angabe des pU zu den Kosten von Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab gibt korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2023 wieder.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU berücksichtigt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass für Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab unterschiedliche Kosten für eine Infusion mit einer Dauer von über 30 bzw. 60 Minuten zu berücksichtigen sein können.

Für Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab setzt der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € pro applikationsfertige Zubereitung an [8]. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [9].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Nivolumab in der Monotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 46 850,44 € bis 75 644,06 €. Für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 75 912,96 € bis 125 193,94 €. Die Untergrenzen beziehen sich auf eine Anwendung von Nivolumab alle 4 Wochen bei Kindern von 12 bis unter 13 Jahren. Die Obergrenzen beziehen sich auf eine Anwendung von Nivolumab alle 2 Wochen bei Jugendlichen von 17 bis unter 18 Jahren.



Der pU ermittelt für Pembrolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 48 497,11 € bis 95 254,21 €. Die Untergrenze bezieht sich auf eine Anwendung von Pembrolizumab bei Kindern von 12 bis unter 13 Jahren. Die Obergrenze bezieht sich auf eine Anwendung von Pembrolizumab bei Jugendlichen von 17 bis unter 18 Jahren.

Die Jahrestherapiekosten von Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Weitere Jahrestherapiekosten sind in der Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6 dargestellt.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Nivolumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem	45 550,44– 73 034,06	0	1300,00– 2610,00	46 850,44– 75 644,06	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
Nivolumab + Ipilimumab	fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom	74 182,96– 122 383,94	0	1730,00– 2810,00	75 912,96– 125 193,94	
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Pembrolizumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom	46 757,11– 93 514,21	0	1740,00	48 497,11– 95 254,21	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen. Außerdem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [1] ergeben.

Darüber hinaus gibt der pU an, dass eine Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet vorrangig im ambulanten Bereich eingesetzt wird.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2023 [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom,  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre). Vom 19. Januar 2023 [online]. 2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5827/2023-01-19\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-847\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5827/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-847_BAnz.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Melanom, fortgeschritten) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.09.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-73\\_pembrolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-73_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom,  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre) [online]. 2023 [Zugriff: 12.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9203/2023-01-19\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-847\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9203/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-847_TrG.pdf).
5. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2023 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Msd Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März 2023 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017 [online]. 2018. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=42472020&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=42472020&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)). Vom 2. Februar 2023 [online]. 2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02\\_AM-RL-XII\\_Capmatinib\\_D-855\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf).

9. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023].

URL: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).