

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)

Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium IIB
oder IIC), adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre, Monotherapie)

Vom 21. März 2024

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	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	8
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	10
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17

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 die 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 21. August 2023 hat Nivolumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. September 2023, 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 „Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12

Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2024 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 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. März 2024):

Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion indiziert.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie:

Pembrolizumab

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC sind neben Nivolumab folgende Wirkstoffe zugelassen: Pembrolizumab, Interferon alfa-2a. Interferon alfa-2a ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.

- zu 2. Eine adjuvante Radiotherapie kann im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell in Betracht gezogen werden.
- zu 3. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in der Indikation adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC:
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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.

Gemäß S3-Leitlinie soll im Tumorstadium IIB/C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden. In der S3-Leitlinie wird zudem darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko im Stadium II ausschließlich nachbeobachtet werden können. Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) ging hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt. Es wird im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sowohl von der DGHO als auch von der ADO darauf hingewiesen, dass, obwohl die aktuell gültige S3-Leitlinie noch das Angebot einer adjuvanten Interferontherapie empfiehlt, diese Option aus der klinischen Versorgung praktisch verschwunden ist, auch, da auf dem deutschen Markt keine entsprechenden Medikamente mehr angeboten werden.

Vor diesem Hintergrund kommt Interferon alfa-2a nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für die vorliegende Therapiesituation steht mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab eine zugelassene Behandlungsoption in der Versorgung zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 19. Januar 2023 für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion gegenüber beobachtendem Abwarten ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Laut den aktuellen Leitlinien der ASCO² und des SIGN³ wird die Behandlung mit Pembrolizumab in der adjuvanten Therapiesituation des Melanoms im Stadium IIB oder IIC empfohlen. In der mündlichen Anhörung wurde von der ADO ausgeführt, dass Pembrolizumab seit der Zulassung zum aktuellen Therapiestandard in der klinischen Praxis geworden ist.

2 Seth et al.: Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update, 2023

3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017, Cutaneous melanoma; Revised 2023

Da bezüglich der nicht-medikamentösen Behandlung mit einer adjuvanten Radiotherapie für das Stadium IIB/C keine Evidenz vorliegt, kommt eine adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Hinsichtlich der Therapieentscheidung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC ging bereits aus den Stellungnahmen der klinischen Experten zu Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) hervor, dass die Zahl der betroffenen Jugendlichen niedrig ist und in diesem Krankheitsstadium kein eigener Behandlungsstandard für Jugendliche vorliegt. Die Therapie dieser Patientinnen und Patienten orientiert sich an der empfohlenen Therapie in den Leitlinien für Erwachsene. Aus den vorliegenden Leitlinien gehen diesbezüglich auch keine separaten Empfehlungen für die adjuvante Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren hervor.

In der Gesamtbetrachtung wird Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst:

„Beobachtendes Abwarten.“

In der mündlichen Anhörung im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren zur Frage der aktuell in der klinischen Praxis eingesetzten Therapie ging aus der Einschätzung der ADO hervor, dass Pembrolizumab seit der Zulassung zum aktuellen Therapiestandard in der klinischen Praxis geworden ist. Dieses findet sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wieder. Aufgrund der Weiterentwicklung des Stands der medizinischen Erkenntnisse wird für den vorliegenden Beschluss Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CA209-76K für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden können.

Der vorliegende Beschluss wird zeitlich befristet, womit dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht wird, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, vorzulegen.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich die Bewertung von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen infolge einer Anwendungsgebietserweiterung.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Phase-III-Studie CA209-76K vorgelegt.

Die Studie CA209-76K ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Nivolumab und Placebo in der adjuvanten Behandlung des Melanoms. In die Studie sollten Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene eingeschlossen werden, bei denen die vollständige Resektion eines kutanen Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) erfolgt ist. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten keine weitere Behandlung des Melanoms erhalten haben, sie durften zu Studienbeginn keine Hinweise auf eine Resterkrankung aufweisen und es musste eine negative Wächterlymphknotenbiopsie vorliegen. Weiterhin sollten die Patientinnen einen guten Allgemeinzustand (für Erwachsene entsprechend einem Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen. Ausschlusskriterien waren eine vorbestehende Autoimmunerkrankung sowie ein metastasiertes Melanom in der Vorgeschichte. In die Studie wurde anders als geplant keine Person unter 18 Jahren eingeschlossen.

Die 790 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nivolumab (N = 526) oder Placebo (N= 264) zugeteilt.

Die Studie CA209-76K gliedert sich in 2 Teile, von denen Teil 1 die initial adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Beobachtungszeit umfasst. Bei Auftreten eines Rezidivs haben die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen unter bestimmten Bedingungen die Option, in den unverblindeten Teil 2 der Studie überzutreten und mit Nivolumab behandelt zu werden. Die mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten beziehen sich auf Teil 1 der Studie.

In Teil 1 der Studie CA209-76K erfolgte die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Es traten geringe Abweichungen zu den Empfehlungen zur Wiederaufnahme nach Abklingen von UE auf. Die Dauer der adjuvanten Behandlung des Melanoms war gemäß der Fachinformation in der Studie auf 1 Jahr begrenzt oder endete mit dem Auftreten von inakzeptabler Toxizität oder eines Rezidivs.

CA209-76K wird in 129 Studienzentren in Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die Studie startete im Oktober 2019 und ist derzeit noch laufend.

Primärer Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben (RFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Bewertung:

Die Daten der Studie CA209-76K sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für den vorliegenden Beschluss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Pembrolizumab nicht umgesetzt ist.

Fazit:

Es liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Nivolumab als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

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

Durch die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Nivolumab zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, in einem neuen Dossier zeitnah einzureichen. Hierfür wird eine Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Nivolumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nivolumab vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Nivolumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 6 oder Nr. 8 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Eine erneute Bewertung nach § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO erfolgt dann nicht, sofern der pharmazeutische Unternehmer von der Möglichkeit der Vorlage geeigneter Auswertungen entsprechend der im vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Gebrauch machen will und gegenüber dem G-BA innerhalb von 3 Monaten nach Inkrafttreten dieses Beschlusses unwiderruflich schriftlich die Entfristung des Beschlusses beantragt. Im Falle eines fristgemäßen Entfristungsantrags hebt der G-BA die Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses mit der Folge auf, dass die Feststellungen dieses Beschlusses dann über das Befristungsende hinaus Geltung beanspruchen.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion indiziert“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wirkstoff Pembrolizumab bestimmt.

Mit dem vorliegenden Beschluss wurde eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Dabei wurde von zuvor „Beobachtendes Abwarten“ auf „Pembrolizumab“ geändert. Damit wird den Stellungnahmen von klinischen Experten und den Empfehlungen in aktuellen Leitlinien Rechnung getragen, nach denen Pembrolizumab seit der Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zum aktuellen Therapiestandard geworden ist. Infolge der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie können die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise zum Zusatznutzen nicht herangezogen werden bzw. erlauben diese keine Aussage zum Vergleich mit Pembrolizumab. Der vorliegende Beschluss wird bis zum 1. Oktober 2024 zeitlich befristet, womit dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht wird, in einem neuen Dossier geeignete Auswertungen zum Vergleich mit der im vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen.

Im Ergebnis liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Nivolumab als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pharmazeutische Unternehmer bezieht sich in seinem Dossier auf die Patientenzahlen der Patientengruppe a) zu dem Beschluss von Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) im gleichen Anwendungsgebiet. In der Dossierbewertung von Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) sind die Angaben trotz Unsicherheiten als in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung bewertet worden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation geringfügig höher liegen kann, da die prognostizierte Anzahl der Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom zu gering ausfällt.

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: 12. März 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Melanom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers

Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2024).

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab				
Erwachsene				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17
	oder			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8
Kinder und Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17

Verbrauch:

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

Gemäß der Fachinformation zu Nivolumab beträgt die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ≥ 50 kg mit Melanom entweder 240 mg alle 14 Tage oder 480 mg alle 28 Tage. Die Dosierung bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von < 50 kg beträgt 3 mg pro kg Körpergewicht alle 14 Tage oder 6 mg pro kg Körpergewicht alle 28 Tage.

Gemäß der Fachinformation zu Pembrolizumab beträgt die Dosierung bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage. Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg pro kg Körpergewicht, maximal jedoch 200 mg alle 21 Tage.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb eine Spanne zwischen 47,1 kg für 12-Jährige und 67,2 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ (für 12-jährige) und „Mikrozensus 2021“ (für 17-jährige) „angenommen“⁴.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren ≥ 50 kg KG				
	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26	52 x 120 mg

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13	52 x 120 mg
	Jugendliche ab 12 Jahren < 50 kg KG				
	3 mg/kg KG = 141,3 mg	141,3 mg	1 x 40 mg + 1 x 120 mg	26	26 x 40 mg + 26 x 120 mg
	oder				
	6 mg/kg KG = 282,6 mg	282,6 mg	3 x 100 mg	13	39 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab					
Erwachsene					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8	32 x 100 mg
Kinder und Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre					
Pembrolizumab	2 mg / kg = 94,2 mg -	94,2 mg -	1 x 100 mg -	17	17 x 100 mg -
	2 mg / kg = 134,4 mg	134,4 mg	2 x 100 mg		34 x 100 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 § 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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 40 mg	1 IFK	523,40 €	2,00 €	28,35 €	493,05 €
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 291,52 €	2,00 €	70,88 €	1 218,64 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	85,05 €	1 459,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	166,60 €	2 806,22 €
IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2024

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, sind 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 „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische

Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Fachinformation zu Nivolumab (Opdivo); Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober 2023

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 24. Januar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 18. September 2023 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 29. September 2023 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 22. Dezember 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Februar 2024 statt.

Mit Schreiben vom 6. Februar 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Februar 2024 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. März 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Februar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Februar 2024 6. März 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. März 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken