

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2015 übermittelt.

Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden 3 Fragestellungen für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab ^b
3	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.
b: Der pU hat zusätzlich die Fragestellung zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab bearbeitet und in Modul 4 A ergänzend dargestellt (siehe Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung).
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus

Die 3 Fragestellungen werden unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bearbeitet. Dabei werden im Folgenden Patienten, deren Tumor Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf (BRAF)-V600-Mutation-positiv ist, als „Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten (mut) Tumor“ bezeichnet. Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, werden als „Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp (wt) Tumor“ bezeichnet.

Der Ausdruck „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie“ wird zur besseren Lesbarkeit im Folgenden durch „Therapie nach Wahl des Arztes“ ersetzt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor

Fragestellung 1 betrifft den Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vemurafenib) bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor.

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib vor.

Indirekter Vergleich

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber Vemurafenib über Dacarbazin als Brückenkompator durch und schließt hierfür die Studie CA209-066 mit Nivolumab und die Studie BRIM3 mit Vemurafenib ein.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich eignet sich nicht, Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab vs. Vemurafenib abzuleiten.

Zum einen wurden in die Studie CA209-066 nur Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor eingeschlossen, die damit nicht den Patienten der Fragestellung entsprechen. Nach Ansicht des pU hat der BRAF-V600-Mutationsstatus jedoch keine Auswirkungen auf den Therapieerfolg unter Nivolumab und Dacarbazin. Die von ihm vorgelegten Quellen können aber die Zweifel an der Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab und Dacarbazin vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms nicht ausräumen.

Unabhängig von dieser Frage ist die Ähnlichkeit der Studien CA209-066 und BRIM3 nicht gegeben. Dies zeigt sich an den deutlichen Unterschieden der Ergebnisse bei Endpunkten zu den Nebenwirkungen zwischen den Dacarbazin-Armen der beiden Studien. So berichteten in der Studie CA209-066 (BRAF-V600-wt) 78 (38 %) der 205 Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), in der Studie BRIM3 (BRAF-V600-mut) hingegen nur 45 (16 %) der 282 Patienten. In der Studie CA209-066 brachen 24 (12 %) der Patienten im Dacarbazin-Arm die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) ab, in der Studie BRIM3 hingegen nur 12 (4 %) Patienten. Damit ist die für indirekte Vergleiche vorauszusetzende Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Brückenkompator in den beiden Studien zumindest für diese beiden Endpunkte nicht gegeben. Somit liegen keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Melanom vor.

Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor

Fragestellung 2 betrifft den Vergleich von Nivolumab vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin oder Ipilimumab) bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Dem pU folgend wurde der Vergleich Nivolumab vs. Dacarbazin zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für Fragestellung 2 wurde die Studie CA209-066 eingeschlossen.

Studiencharakteristika

Die Studie CA209-066 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, zweiarmige Parallelgruppenstudie mit therapienaiven erwachsenen Patienten mit einem BRAF-V600-wt Melanom (nicht resezierbares Stadium III oder Stadium IV gemäß American Joint Committee on Cancer [AJCC]). Es wurden 418 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 210 Patienten in den Nivolumab-Arm und 208 Patienten in den Dacarbazin-Arm. Die randomisierte Studienbehandlung entsprach den Anforderungen in den Fachinformationen für Nivolumab und Dacarbazin.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben und sekundäre Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus und UE.

Für die Studie CA209-066 waren 2 Datenschnitte geplant. Die Studie wurde jedoch vorher aufgrund eines ungeplanten Datenschnitts wegen eines statistisch signifikanten Unterschiedes im Gesamtüberleben zugunsten von Nivolumab vorzeitig beendet und zum 01.07.2014 entblindet und den Patienten des Dacarbazin-Arms eine Weiterbehandlung mit Nivolumab erlaubt (Treatment-Switching). Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf dem Datenschnitt vom 24.06.2014 und umfasst daher Daten, die noch nicht von der Entblindung und vom Treatment-Switching betroffen sind.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Studie CA209-066 wurde auf Studienebene als niedrig erachtet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Diese Einstufung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Studie aufgrund der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus einer ungeplanten Analyse vorzeitig beendet wurde. Für die übrigen Nutzenendpunkte (Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität) liegen aufgrund des geringen Anteils (ca. 62 % der randomisierten Patienten) der ausgewerteten Patienten keine verwertbaren Ergebnisse vor. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen können aufgrund des hier erfassten hohen Anteils von Ereignissen, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen, lediglich qualitativ beurteilt werden, weshalb für sie eine regelhafte Bestimmung des Verzerrungspotenzials entfiel.

Ergebnisse

Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Dacarbazin.

Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (Interaktionstest: $p = 0,187$). Daher war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Männern und Frauen sinnvoll. Die Subgruppenanalysen ergeben für Männer einen Hinweis auf und für Frauen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin.

Morbidität

Für die Symptomatik gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30) und den Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Somit ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die in Modul 4 A vorgelegten Überlebenszeitanalysen zu Nebenwirkungen (SUE, schwere UE [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Grad ≥ 3)] und Therapieabbruch wegen UE) sind aufgrund des hohen Anteils von erfassten Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht verwertbar. So ist beispielsweise die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) mit den bevorzugten Benennungen (PT) Progression eines malignen Melanoms und bösartiges Melanom die mit Abstand häufigste Kategorie der SUE. Auch bei den Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sind diese Ereignisse häufig aufgetreten. Für eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin wären UE-Auswertungen ohne die Erfassung des Progresses der Grunderkrankungen notwendig gewesen. Auf Basis geeigneter Auswertungen wäre dann auch eine Abwägung von Nutzen und Schaden von Nivolumab gegenüber Dacarbazin möglich.

Da also die vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen aus den oben genannten Gründen nicht verwertbar sind, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die UE lediglich qualitative Aussagen auf Basis der naiven Proportionen der häufigen UE getroffen. Aus den häufigen UE wurden UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen extrahiert und interpretiert.

Die Durchsicht der naiven Proportionen ergab keine Indizien, dass der beobachtete Vorteil beim Gesamtüberleben durch die Auswertungen zu Nebenwirkungen grundsätzlich infrage zu stellen wäre. Insgesamt lassen sich die jeweiligen Gesamtraten aufgrund der Verzerrung durch die Erfassung des Fortschreitens der Grunderkrankungen nicht interpretieren. Daher lässt sich auch ein möglicher Vorteil für Nivolumab, wie ihn der pU auf der Basis seiner Hazard-Ratio(HR)-Auswertungen ableitet, nicht bestätigen. Dennoch deuten die naiven Proportionen insgesamt und für die meisten Ereignisse mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen eher auf einen Vorteil zugunsten von Nivolumab hin. Insgesamt lässt sich aber auf Basis der qualitativen Beurteilung der SUE, schweren UE [CTCAE-Grad ≥ 3] und des Therapieabbruchs wegen UE weder ein höherer noch ein geringerer Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin ausschließen.

Insgesamt ergibt sich auf Basis der vorliegenden Auswertungen für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Fragestellung 3 betrifft den Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Wahl des Arztes) bei vorbehandelten Patienten.

Der pU legt eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor; dies ist die Studie CA209-037. Die Studie CA209-037 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie mit Nivolumab im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes. In die Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom eingeschlossen, die bereits wegen des fortgeschrittenen Melanoms behandelt wurden.

Für den Vergleichs-Arm der Studie CA209-037 standen für die Therapie nach Wahl des Arztes nur die 2 chemotherapeutischen Optionen (Dacarbazin als Monotherapie oder Carboplatin + Paclitaxel als Kombinationstherapie) zur Verfügung. Die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel ist in Deutschland nicht für die Behandlung des Melanoms zugelassen und kommt daher als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage. Es bleibt die Monotherapie mit Dacarbazin als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund der Vorbehandlung der Patienten in der Studie kann davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt der Studie für diese Patienten nur eine Chemotherapie als Therapieoption infrage kam, sodass Dacarbazin für die Patienten der Studie als hinreichende Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen werden kann.

Die relevante Teilpopulation der Studie CA209-037 besteht demnach aus den Patienten, die im Vergleichsarm mit Dacarbazin behandelt wurden, und im Nivolumab-Arm aus den Patienten, für die Dacarbazin vorgesehen war, falls sie dem Vergleichsarm zugeordnet worden wären. Dies sind 111 (40,8 %) der 272 Patienten im Nivolumab-Arm und 56 (42,1 %) der 133 Patienten im Vergleichsarm.

Die Auswertungen, die der pU für diese Studie vorgelegt hat, sind jedoch nicht verwertbar. Dies ist darin begründet, dass der pU durch die Selektion der Teilpopulation, die gemäß deutschem Zulassungsstatus (alle 272 Patienten im Nivolumab-Arm und die 56 Patienten im Vergleichsarm, die Dacarbazin erhielten) behandelt wurde, die Randomisierung aufgehoben hat. Daher sind die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie CA209-037 nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Abweichend davon hält der pU die Studie für ungeeignet, weil sie zu hoch verzerrt sei. Er benennt als weitere, verzerrende Faktoren unterschiedlich hohe Abbruchquoten in den Behandlungs-Armen, unterschiedliche Verteilung der prognostischen Faktoren in den Studienarmen trotz Randomisierung sowie die Möglichkeit des Wechsels zu einer Anti-Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)-Antikörper-Therapie im Dacarbazin-Arm. Da im Dossier für den Nivolumab-Arm nur Daten der gesamten Patientenpopulation vorliegen, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die verzerrenden Aspekte in der Studie tatsächlich so tiefgreifend sind, dass eine Interpretation der Daten nicht mehr möglich ist.

Da der pU das Verzerrungspotenzial der Studie CA209-037 als zu hoch erachtet, zieht er Daten aus den Studien der Fragestellungen 1 und 2 zur Ableitung eines Zusatznutzen von Nivolumab für vorbehandelte Patienten heran. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da sich die Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten nicht ohne weiteres auf vorbehandelte Patienten übertragen lassen.

Somit liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für vorbehandelte Patienten vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.

Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor verbleiben in der Gesamtschau positive Effekte. Für die Nebenwirkungen ist aufgrund der Datenlage nicht klar, ob positive oder negative Effekte vorliegen. Es gibt aber keine Indizien dafür, dass der positive Effekt beim Gesamtüberleben grundsätzlich infrage zu stellen wäre. Da sich durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab, erfolgt die Gesamtschau des Zusatznutzens getrennt für Männer und Frauen.

Zusatznutzen für die Männer

Für die Männer gibt es auf der Seite der positiven Effekte einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Bei den Nebenwirkungen kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Darüber hinaus liegen keine verwertbaren Daten für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass weitere Auswertungen zeigen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben vollständig aufgewogen würde. Aufgrund der Unsicherheit bei der Interpretation der Nebenwirkungen ist eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden nicht möglich. Zudem gibt es auch keine anderen Ergebnisse, die zu einer Abwägung beitragen können, da die Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht verwertbar sind. Daher wurde das Ausmaß des Zusatznutzens auf „beträchtlich“ herabgestuft.

Somit ergibt sich für nicht vorbehandelte Männer, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Zusatznutzen für die Frauen

Für die Frauen gibt es auf der Seite der positiven Effekte einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Bei den Nebenwirkungen kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Darüber hinaus liegen keine verwertbaren Daten für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass weitere Auswertungen zeigen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben vollständig aufgewogen würde, insbesondere da die obere Grenze des Konfidenzintervalls (0,95) direkt auf der Grenze zwischen den Ausmaßen „beträchtlich“ und „gering“ liegt. Daher wurde das Ausmaß des Zusatznutzens trotz der Unsicherheit bei der Interpretation bei den Nebenwirkungen und den fehlenden Daten für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht herabgestuft.

Somit ergibt sich für nicht vorbehandelte Frauen, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Für vorbehandelte Patienten gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Wahl des Arztes); ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt	
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab ^b	Männer	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Frauen	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
3	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU hat zusätzlich die Fragestellung zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab bearbeitet und in Modul 4 A ergänzend dargestellt (siehe Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung).</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus</p>				

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.