

2 Nutzenbewertung

2.1 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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff Nivolumab erstmalig zum 27.08.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.04.2021 aus. Die Befristung erfolgte aufgrund von ausstehenden Auswertungen aus der Studie CA209-238, da zu keinem der verfügbaren Datenschnitte Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben vorlagen und die Auswertungen zum rezidivfreien Überleben auf Ergebnissen von Interimsanalysen basierten. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder ▪ Beobachtendes Abwarten^b
<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 Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten nicht weiter spezifiziert.</p> <p>BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt aus den dargestellten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten und folgt damit der Festlegung des G-BA.

In der klinischen Praxis erfolgt die Einstufung der Krankheitsschwere bei Melanomen anhand der American Joint Committee on Cancer (AJCC) Klassifikation. Auch in der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms wird diese Klassifikation zur Einordnung der Tumore und zur Strukturierung der Therapie- und Nachsorgeempfehlungen verwendet.

Das in Tabelle 2 dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Krankheitsstadien III bis IV gemäß der aktuellen Version 8 der AJCC Klassifikation, wonach die Melanomerkrankung ab Stadium III durch Lymphknotenbeteiligung und ab Stadium IV durch Fernmetastasierung gekennzeichnet ist.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) IMMUNED. Die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation zu dieser Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet (zur Begründung siehe unten). Der pU selbst zieht die Studie IMMUNED lediglich als Unterstützung für einen von ihm vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten auf Basis von RCTs heran. Für diesen indirekten Vergleich identifiziert der pU die Studien CA209-238 und CA184-029 (nachfolgend als Studien 238 und 029 bezeichnet).

Die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie IMMUNED sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da die Gesamtpopulation der Studie zum Teil auch Patientinnen und Patienten ohne vollständige chirurgische Resektion des fernmetastasierten Melanoms umfasst. Diese fallen nicht unter die vorliegende Fragestellung und sind durch eine Strategie des Beobachtenden Abwartens im Placeboarm der Studie ggf. untertherapiert. Wie viele Patientinnen und Patienten dies tatsächlich betrifft, kann aus den verfügbaren Informationen nicht abgeschätzt werden. Die Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation der Studie sind daher potenziell zum Vorteil von Nivolumab verzerrt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wären aus diesem Grund Analysen zur Studie IMMUNED notwendig, die auf einer der Fragestellung entsprechenden Teilpopulation basieren (Patientinnen und Patienten nach vollständiger Resektion). Solche Analysen legt der pU jedoch nicht vor.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante RCT für den direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Die Nutzenbewertung erfolgt somit auf Basis des vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studie 238 (Studie mit Nivolumab)

Die Studie 238 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. In der Studie wurde Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab untersucht. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 15 Jahre, bei denen ein Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV gemäß AJCC (Version 7) vollständig reseziert wurde und die als frei von Erkrankung galten sowie in einem guten Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 waren. Jugendliche < 18 Jahren waren zwar laut Einschlusskriterien für den Einschluss in die Studie geeignet, jedoch wurden ausschließlich Erwachsene in die Studie eingeschlossen.

In der Studie wurden in jedem Studienarm jeweils 453 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Status und Krankheitsstadium gemäß AJCC.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Nivolumab entsprechend der ursprünglichen Zulassung von Nivolumab für das vorliegende Anwendungsgebiet nach einem gewichtsabhängigen Dosierungsschema. Zusätzlich zu Nivolumab erhielten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ein Placebo nach dem Behandlungsschema der Vergleichsintervention Ipilimumab. Im Vergleichsarm wurde Ipilimumab und ein Placebo für Nivolumab verabreicht. Ipilimumab ist in Deutschland in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.

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

Der primäre Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts (29.01.2020) herangezogen.

Studie 029 (Studie mit Placebo)

Die Studie 029 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. In der Studie wurde Ipilimumab im Vergleich zu Placebo untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen ein Melanom im Stadium IIIA mit Metastasen > 1 mm, IIIB oder IIIC ohne In-transit-Metastasen nach der AJCC-Klassifikation (Version 6) vollständig reseziert wurde und die als frei von der Erkrankung galten. Patientinnen und Patienten sollten in einem guten Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1 sein.

In der Studie wurden 475 Patientinnen und Patienten im Ipilimumab-Arm und 476 Patientinnen und Patienten im Placeboarm im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Krankheitsstadium gemäß AJCC und Region.

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

Der primäre Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, fernmetastasenfreies Überleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts (13.05.2016) herangezogen.

Operationalisierung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere die Diagnostik der Rezidive gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms umfasst.

In der Studie 029 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet.

Die in der Studie durchgeführten Untersuchungen umfassen zwar nicht vollständig die Empfehlungen der Leitlinie, dennoch wurde eine engmaschige und gezielt auf die Erkennung von lokalen, regionalen sowie Fernrezidiven ausgerichtete Nachsorgestrategie eingesetzt. Diese wird als hinreichende Annäherung an die oben beschriebene Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich

Aus den Einschlusskriterien der Studien ergeben sich Unterschiede im Krankheitsstadium der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (Studie 238: Krankheitsstadium IIIB/C und IV,

Studie 029: Krankheitsstadium IIIA und IIIB/C). In der Studie 239 liegen somit keine Daten zum Krankheitsstadium IIIA, in der Studie 029 keine Daten zum Krankheitsstadium IV vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für beide Studien Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC für den indirekten Vergleich herangezogen.

Das Anwendungsgebiet von Nivolumab für die vorliegende Fragestellung wird durch den indirekten Vergleich auf Basis der Teilpopulation allerdings nicht vollständig abgebildet. Es liegen ausschließlich Daten zu Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenbeteiligung (Stadium III), aber nicht mit Fernmetastasierung (Stadium IV) vor. Sämtliche Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung beziehen sich daher auf die Teilpopulation mit den Krankheitsstadien IIIB und IIIC.

Die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien 238 und 029 zeigt neben den unterschiedlichen Krankheitsstadien der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Unterschiede, die die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich endpunktübergreifend infrage stellen. Die Studien werden daher insgesamt für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Ipilimumab für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC als hinreichend ähnlich angesehen.

Endpunktspezifisch ist die Durchführung des indirekten Vergleichs jedoch nicht immer möglich, weil aus unterschiedlichen Gründen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vorliegen (Gesamtüberleben: aufgrund von Unterschieden im Versorgungsstandard keine hinreichend ähnlichen Ergebnisse, Gesundheitszustand erhoben über die visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D]: Endpunkt nur in 1 Studie erhoben, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 [EORTC QLQ-C30]: unterschiedliche Erhebungsstrategien, immunvermittelte UEs: keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung verfügbar). Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die beiden Studien 238 und 029 als niedrig eingestuft.

Für Endpunkte, für die keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs und weitere spezifische UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zwar als niedrig eingeschätzt, allerdings ist die Ergebnissicherheit dennoch eingeschränkt. Für diese Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs damit nicht erfüllt, es wird jeweils kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Nivolumab mit Placebo vorliegt, kann die Konsistenzannahme nicht geprüft werden. Daher hat der adjustierte indirekte Vergleich maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Rezidive

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Rezidive der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs herangezogen.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC. Die Ergebnisse beider Operationalisierungen unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres Ausmaßes. In der vorliegenden Datensituation wird unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Anteilen der

Patientinnen und Patienten mit Rezidiv sowie den zeitlichen Verläufen das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als erheblich eingestuft.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wird für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs kein indirekter Vergleich durchgeführt. Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.

Daraus ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV

Der Zusatznutzen im indirekten Vergleich wird auf Grundlage der Ergebnisse der in beiden Studien 238 und 029 untersuchten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC abgeleitet. Jedoch lässt sich in der vorliegenden spezifischen Datensituation die Aussage zum Zusatznutzen auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV übertragen. Eine Übertragung des Zusatznutzens auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIA ist dagegen nicht ausreichend durch Daten gestützt und daher nicht möglich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt für Nivolumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß erheblich. Für die

Endpunkte in den Kategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor. Aufgrund endpunktspezifischer Aspekte, die die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich infrage stellen bzw. der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wird für die patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorien jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet. Aufgrund der fehlenden Verwertbarkeit insbesondere der Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ist keine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden möglich. In der vorliegenden spezifischen Datensituation wird allerdings nicht davon ausgegangen, dass der mögliche Schaden bei diesen Endpunkten den erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Rezidive gänzlich infrage stellen kann. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist in der vorliegenden Datensituation jedoch nicht quantifizierbar.

Der Zusatznutzen im indirekten Vergleich wird auf Grundlage der Ergebnisse der in beiden Studien 238 und 029 untersuchten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC abgeleitet. Jedoch lässt sich hier die Aussage zum Zusatznutzen auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV übertragen.

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder ▪ Beobachtendes Abwarten 	<p><i>Krankheitsstadium IIIB/C und IV:</i> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p> <p><i>Krankheitsstadium IIIA:</i> Zusatznutzen nicht belegt</p>
<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 Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studie 238 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen, in der Studie 029 befand sich in Ipilimumab-Arm 1 Patientin oder 1 Patient mit einem ECOG-PS = 2. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status ; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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