

## 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.