

Nivolumab (Melanom bei Jugendlichen, adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-59

Version: 1.0

Stand: 27.09.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1641

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.06.2023

Interne Projektnummer

A23-59

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

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

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Katharina Frangen
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Florina Kerekes
- Ana Liberman
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Nivolumab, Melanom, Adoleszent, Nutzenbewertung

Keywords

Nivolumab, Melanoma, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

Da eine Bewertung von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen bereits in einem früheren Verfahren stattgefunden hat [1,2], bezieht sich die vorliegende Dossierbewertung nur auf Jugendliche ab 12 Jahren.

1.2 Verlauf des Projekts

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

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.11
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
I 6 Literatur	I.13
I Anhang A Suchstrategien.....	I.14
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.15

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab	I.5
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab	I.8
Tabelle 5: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab 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 im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren	Pembrolizumab ^b
2	adjuvante Behandlung des Melanoms mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren	beobachtendes Abwarten ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. 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 adjuvante Behandlung des Melanoms für Erwachsene bzw. 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

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V für die adjuvante Behandlung des Melanoms für Erwachsene bzw.

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, kämen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Abweichend von der Festlegung des G-BA benennt der pU in Modul 3 A des Dossiers, ohne die vom G-BA vorgenommene Aufteilung nach Fragestellungen, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma – Isoform-B[BRAF]-V600-Mutation) und Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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 der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion identifiziert. Der pU hat gegenüber seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls keine RCT identifiziert.

Somit legt der pU 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 Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab 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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren	Pembrolizumab ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung des Melanoms mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren	beobachtendes Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. 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 adjuvante Behandlung des Melanoms für Erwachsene bzw. Jugendliche ab 12 Jahren sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.
 BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren	Pembrolizumab ^b
2	adjuvante Behandlung des Melanoms mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren	beobachtendes Abwarten ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. 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 adjuvante Behandlung des Melanoms für Erwachsene bzw. 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

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V für die adjuvante Behandlung des Melanoms für Erwachsene bzw. 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, kämen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Abweichend von der Festlegung des G-BA benennt der pU in Modul 3 A des Dossiers, ohne die vom G-BA vorgenommene Aufteilung nach Fragestellungen, eine Therapie nach ärztlicher

Maßgabe unter Berücksichtigung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma – Isoform-B[BRAF]-V600-Mutation) und Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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 der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion identifiziert. Der pU hat gegenüber seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls keine RCT identifiziert.

Der pU führt auch eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen mit Nivolumab durch. Hierbei identifiziert er ebenfalls keine relevante Studie. Weiterhin weist der pU darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Zulassung auf zwei Einzelfallberichten aus der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie CA209-915 [4] beruhe, er diese jedoch aus Datenschutzgründen nicht darstelle. Die Möglichkeit eines Evidenztransfers von der Erwachsenenpopulation auf Jugendliche ab 12 Jahren stuft der pU ebenfalls als nicht durchführbar ein.

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren	Pembrolizumab ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung des Melanoms mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren	beobachtendes Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. 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 adjuvante Behandlung des Melanoms für Erwachsene bzw. 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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-39_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom, adjuvant) – Addendum zum Auftrag A21-39 [online]. 2021 [Zugriff: 21.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-106_nivolumab_addendum-zum-auftrag-a21-39_v1-0.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M et al. Adjuvant Therapy of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Patients with Resected Stage IIIB-D or Stage IV Melanoma (CheckMate 915). J Clin Oncol 2023; 41(31): 517-527. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.00533>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

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

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

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

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

Spezifisch für Patienten mit adjuvanter Behandlung des Melanoms sind in der Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu fehlenden Erfahrungen enthalten für Patienten mit vorheriger Autoimmunerkrankung und Erkrankungen, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten erfordern; für Patienten mit vorheriger Melanomtherapie; für Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur

Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 U, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 U, Abschnitt 3.3) ...	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.13
II 3 Literatur.....	II.14

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das maligne Melanom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab [1]. In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientenpopulation zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Vor diesem Hintergrund bezieht sich die vorliegende Bewertung auf die Anwendung von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren.

Aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien unterteilt sich die Zielpopulation in die folgenden 2 Teilpopulationen:

- Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung (Teilpopulation 1)
- Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung (Teilpopulation 2)

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für Jugendliche ab 12 Jahren im Tumorstadium III wenig zugelassene Therapieoptionen vorhanden sind. Nivolumab sei außerdem der einzig zugelassene Immun-Checkpoint-Inhibitor im adjuvanten Setting für Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Fernmetastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
Teilpopulation 1: Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung			
1	Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023	–	1–4
Teilpopulation 2: Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung			
1	Anzahl der Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	–	1–4
2	Tumorstadium IV	80,7	1–4
3	nach vollständiger Resektion	8,6	< 1
4	in adjuvanter Behandlung	–	< 1
Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation			
5	Summe der Fragestellungen 1 und 2	–	1–4
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Teilpopulation 1: Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung -

Für die Fragestellung 1 legt der pU einen Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023 mit einem gleichen Anwendungsgebiet zu der in diesem Schritt betrachteten Teilpopulation zugrunde [2], in dem die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit ca. 1 bis 4 Patientinnen und Patienten angegeben wird. Daher gibt er ebenfalls eine Patientenzahl in Höhe von 1 bis 4 Patientinnen und Patienten für die Teilpopulation der Fragestellung 1 an.

Teilpopulation 2: Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Schritt 1: Anzahl der Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

Für die Fragestellung 2 legt der pU einen weiteren Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023 mit einer ähnlichen Population zugrunde [3], in dem eine Anzahl für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom von ca. 1 bis 4 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben wird. Dies entspricht Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder metastasiertem Melanom im Stadium IV.

Schritt 2: Tumorstadium IV

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IV an Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom herzuleiten, zieht der pU eine retrospektive Registerstudie von Rockberg et al. mit erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 20 Jahren in Schweden heran, die im Zeitraum von 2005 bis 2012 eine Diagnose eines kutanen Melanoms erhielten [4]. Der pU entnimmt einer Auswertung zur Baseline bezogen auf die chirurgische Entfernung des Melanoms bei N = 3516 Patientinnen und Patienten u. a. eine Anzahl von 11 Patientinnen und Patienten mit bisher nicht reseziertem Melanom im Stadium III und 46 Patientinnen und Patienten im Stadium IV. Daraus leitet der pU ab, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IV an allen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder metastasiertem Melanom im Stadium IV 80,7 % beträgt.

Wird dieser Anteil auf die Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom (Schritt 1) angewendet, ergeben sich 1 bis 4 Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IV.

Schritt 3: nach vollständiger Resektion

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer vollständigen Resektion an allen Patientinnen und Patienten im Stadium IV herauszufinden, legt der pU eine Studie von Wevers und Hoekstra (2013) mit erwachsenen Patientinnen und Patienten in den Niederlanden zugrunde [5]. Es wurden Patientinnen und Patienten mit einem Melanom im Stadium IV eingeschlossen, das zwischen Januar 2011 und August 2012 diagnostiziert wurde. Von den insgesamt 70 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Stadium IV erfuhren im Rahmen einer chirurgischen Initialtherapie 6 eine vollständige Resektion, 9 eine unvollständige Resektion und bei 55 Patientinnen und Patienten wurde keine Operation durchgeführt. Der pU leitet daraus einen Anteil von 8,6 % nach vollständiger Resektion ab.

Wird dieser Anteil auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 angewendet, ergibt sich laut pU eine Anzahl von < 1 Patientin oder Patient nach vollständiger Resektion.

Schritt 4: in adjuvanter Behandlung

Der pU geht davon aus, dass nicht für alle Patientinnen und Patienten mit einem vollständig resezierbaren Melanom im Stadium IV eine Indikation für eine adjuvante Therapie vorliegt, sodass sich die in Schritt 3 ermittelte Population noch weiter einschränkt. Unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahl in Schritt 3 berücksichtigt der pU deswegen für die Teilpopulation 2 keine Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU summiert die Patientenzahlen aus den Teilpopulationen 1 (1 bis 4 Patientinnen und Patienten) und 2 (0 Patientinnen und Patienten) und gibt für beide Teilpopulationen zusammen insgesamt eine Anzahl von 1 bis 4 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation durch den pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben sind aufgrund der nachfolgend adressierten Mängel geringfügig unterschätzt.

Teilpopulation 1:

Zu Schritt 1: Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Teilpopulation 1 legt der pU den Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023 zugrunde [2]. Das Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass in der dazugehörigen Dossierbewertung [6] sowie in den Tragenden Gründen des G-BA [7] darauf hingewiesen wird, dass die Angabe zur GKV-Zielpopulation (1 bis 4 Patientinnen und Patienten) auch geringfügig höher liegen kann. Dies ist demnach auch für die vorliegende Dossierbewertung anzunehmen.

Teilpopulation 2:

Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zu Schritt 1: Anzahl der Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

Bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Teilpopulation 2 legt der pU einen weiteren Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023 mit einer ähnlichen Population zugrunde [3], dem er eine Anzahl von ca. 1 bis 4 Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom entnimmt. Das Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in der dazugehörigen Dossierbewertung [8] sowie in den Tragenden Gründen des G-BA [9] die Angaben (1 bis 4 Patientinnen und Patienten) als unterschätzt bewertet wurden. Dies ist auch für die vorliegende Bewertung zu berücksichtigen.

Zu Schritt 2 und 3: Tumorstadium IV und nach vollständiger Resektion

Die vom pU verwendeten Quellen in den Schritten 2 und 3 [4,5] beziehen sich ausschließlich auf Erwachsene. Es ist unklar, inwiefern die daraus gewonnenen Anteilswerte auf Jugendliche ab 12 Jahren übertragbar sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

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

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten^a	Kommentar
Nivolumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) oder mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion, davon:	1–4	Der pU legt die Beschlüsse zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023 zugrunde [2,3]. Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass in den dazugehörigen Dossierbewertungen [6,8] sowie in den Tragenden Gründen des G-BA [7,9] die Angaben als (geringfügig) unterschätzt bewertet wurden.
	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	1–4	
	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung	< 1	
a. Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung (Fragestellung 1)
 - Pembrolizumab
- Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung (Fragestellung 2)
 - beobachtendes Abwarten

Zu beobachtendem Abwarten macht der pU keine Angaben.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,10].

Da in den Fachinformationen [1,10] die Behandlungsdauer auf maximal 1 Jahr begrenzt ist, rundet der pU die Anzahl der Zyklen auf volle Zyklen ab und verweist hierfür auf die Tragenden Gründe des G-BA zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023 [7].

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

Pembrolizumab wird der Fachinformation zufolge bei Jugendlichen ab 12 Jahren alle 3 Wochen (2 mg/kg Körpergewicht bis zu einem Maximum von 200 mg) angewendet [10].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen (siehe Abschnitt II 2.1) [1,10].

Bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom erfolgt die Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht (bzw. bis zu einem Maximum von 200 mg pro Behandlungstag bei Pembrolizumab). Zur Berechnung einer Untergrenze des Verbrauchs legt der pU ein Körpergewicht von 47,1 kg zugrunde, welches dem durchschnittlichen Gewicht von Kindern

im Alter von 12 bis unter 13 Jahren gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 entspricht [11]. Zur Berechnung einer Obergrenze des Verbrauchs legt der pU ein Körpergewicht von 67,0 kg zugrunde, welches dem durchschnittlichen Gewicht von Kindern im Alter von 17 bis unter 18 Jahren gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 entspricht [11].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Für Nivolumab und Pembrolizumab setzt der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € pro applikationsfertige Zubereitung an [12]. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [13].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Nivolumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 46 850,44 € bis 75 354,24 €. Die Untergrenze bezieht sich auf eine Anwendung von Nivolumab alle 4 Wochen bei Kindern von 12 bis unter 13 Jahren. Die Obergrenze bezieht sich auf eine Anwendung von Nivolumab alle 2 Wochen bei Jugendlichen von 17 bis unter 18 Jahren.

Der pU ermittelt für Pembrolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 47 382,23 € bis 93 064,46 €. Die Untergrenze bezieht sich auf eine Anwendung von Pembrolizumab bei Kindern von 12 bis unter 13 Jahren. Die Obergrenze bezieht sich auf eine Anwendung von Pembrolizumab bei Jugendlichen von 17 bis unter 18 Jahren.

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

Zu den Kosten von beobachtendem Abwarten macht der pU keine Angaben.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
zu bewertendes Arzneimittel						
Nivolumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	45 550,44–72 754,24 ^a	0 ^a	1300,00–2600,00 ^a	46 850,44–75 354,24 ^a	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Pembrolizumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion, (Teilpopulation 1)	45 682,23–91 364,46 ^a	0 ^a	1700,00 ^a	47 382,23–93 064,46 ^a	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
beobachtendes Abwarten	Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion (Teilpopulation 2)	keine Angabe				Der pU macht keine Angabe zu beobachtendem Abwarten.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

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

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

II 3 Literatur

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2023 [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre). Vom 19. Januar 2023 [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5826/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Melanom_D-846_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis < 18 Jahre). Vom 19. Januar 2023 [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5827/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-847_BAnz.pdf.
4. Rockberg J, Amelio JM, Taylor A et al. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden- Stage-specific survival and rate of recurrence (inkl. supplementary material). Int J Cancer 2016; 139(12): 2722-2729. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.30407>.
5. Wevers KP, Hoekstra HJ. Stage IV melanoma: completely resectable patients are scarce. Ann Surg Oncol 2013; 20(7): 2352-2356. <https://dx.doi.org/10.1245/s10434-013-2881-1>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Melanom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 12.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-72_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre). Vom 19. Januar 2023 [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9202/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Melanom_D-846_TrG.pdf.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Melanom, fortgeschritten) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-73_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis < 18 Jahre) [online]. 2023 [Zugriff: 12.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9203/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-847_TrG.pdf.
10. Msd Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März 2023 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017 [online]. 2018. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=42472020&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)). Vom 2. Februar 2023 [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf.
13. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.