

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 4. Februar 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nivolumab als Wirkstoff des Arzneimittels Opdivo® wurde erstmals zugelassen mit dem Anwendungsgebiet: „OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert“. Die entsprechende Zulassung wurde am 19.06.2015 erteilt. Das Arzneimittel Opdivo® wurde mit Listung in der Lauer-Taxe am 15.07.2015 in Deutschland in den Verkehr gebracht. Der G-BA hat über die Nutzenbewertung von Nivolumab mit diesem Anwendungsgebiet am 7.01.2016 beschlossen.

Die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet von Nivolumab „Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen.“ wurde am 20.07.2015 erteilt. Diese Zulassung erfolgte für Nivolumab als Wirkstoff des Arzneimittels Nivolumab BMS, welches mit Listung in der Lauer-Taxe am 15.08.2015 in Deutschland in den Verkehr gebracht wurde.

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-

Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Verfo fristgerecht am 14. August 2015 ein Dossier beim G-BA eingereicht.

Im Verlauf des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens wurde die Zulassung des Arzneimittels Opdivo® um das vorliegende, neue Anwendungsgebiet erweitert (Zulassungsentscheid vom 28.10.2015) und die Zulassung des Arzneimittels Nivolumab BMS auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers widerrufen (Zulassungsentscheid vom 30.11.2015). Hintergrund dieses Vorgehens waren parallele Zulassungsverfahren für beide Anwendungsgebiete, mit der Absicht, anschließend beide Anwendungsgebiete in einem Arzneimittel zusammenzuführen. Die Angaben des vorliegenden Beschlusses beziehen sich daher auf das Arzneimittel Opdivo® und nicht auf das Arzneimittel Nivolumab BMS.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie eines vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo®) gemäß Fachinformation:

OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie ist:

- Docetaxel

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Nivolumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Afatinib, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Vindesin, Vinorelbin

Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet ordnungsfähig im Off-Label-Use:
Carboplatin

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 30. Juni 2014): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) ordnungsfähig

sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten, für die nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Hierfür stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist und somit für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommt.

Hinsichtlich der vorliegenden Tumorphistologie (plattenepitheliale Histologie) wird berücksichtigt, dass aktivierende EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen (ALK-positives NSCLC) überwiegend bei Adenokarzinomen auftreten und nur selten bei plattenepithelialer Histologie. Deshalb ist davon auszugehen, dass aktivierende EGFR-Mutationen und AKL-Translokationen eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet spielen. Daher werden Therapieoptionen, die auf aktivierenden EGFR-Mutationen sowie dem ALK-positiven NSCLC basieren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Chemotherapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Für diese Patientengruppe stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie eine bedeutsame Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen und anderen Nebenwirkungen erreicht wird.

Begründung:

Der Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-017 zugrunde. Bei dieser Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, in die Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Tumorphistologie nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie eingeschlossen wurden. In der Studie CA209-017 wurden die Therapieeffekte von Nivolumab gegenüber Docetaxel in einem randomisierten, offenen Vergleich untersucht. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel). Die Studie wurde im Zeitraum Oktober 2012 bis November 2014 an 95 Zentren in 21 Ländern in Nord- und Südamerika, Australien sowie West- und Osteuropa durchgeführt.

Die in der Studie untersuchte Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in der vorliegenden Bewertung. Da jedoch nur Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1) eingeschlossen waren, lassen sich für Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2 oder höher) aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten.

Aufgrund einer Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 15.12.2014, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte, wurde die Studie vorzeitig beendet. Den Patienten im Docetaxel-Arm der Studie wurde danach eine Weiterbehandlung mit Nivolumab im Rahmen einer optionalen Extensionsphase angeboten. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 15.12.2014 und somit auf Daten, die noch nicht von einem Behandlungswechsel betroffen sind. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden zudem die vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Daten aus dem Datenschnitt vom 30.07.2015 ergänzend herangezogen. Bis zu diesem Datenschnitt aus der Extensionsphase der Studie hatten insgesamt 6 Patienten ihre Therapie von Docetaxel auf Nivolumab gewechselt. Der Datenschnitt war zwar nicht prädefiniert, wurde jedoch auf Anforderung der Zulassungsbehörde (EMA) durchgeführt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79], $p < 0,001$). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], $p < 0,001$; mediane Überlebenszeit 9,2 versus 6,0 Monate.

Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor, jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 3,5 Monate in der Nivolumab-Behandlungsgruppe gegenüber 2,8 Monate in der Docetaxel-Behandlungsgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], $p < 0,001$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie CA209-017 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde in der Studie CA209-017 mit dem Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen „Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)“ erhoben. In den vorgelegten Auswertungen war jedoch der Anteil der Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, insgesamt zu gering, um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Bereits zu Studienbeginn lagen für die Symptomatik lediglich für 69 % (Nivolumab-Gruppe) und 63 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten Daten vor. Die vorgelegten Analysen basieren

auf noch einmal weniger Patienten, für die Daten vorhanden waren. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte.

Somit liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Symptomatik vor. Aufgrund der unzureichenden Aussagekraft wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie CA209-017 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Aus den vorgelegten Auswertungen gehen jedoch keine ausreichend belastbaren Ergebnisse hervor, da auch hier der Anteil der Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, insgesamt zu gering war, um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Bereits zu Studienbeginn lagen für die Symptomatik lediglich für 72 % (Nivolumab-Gruppe) und 64 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten Daten vor. Die vorgelegten Analysen basieren auf noch einmal weniger Patienten, für die Daten vorhanden waren. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-017 ebenfalls mit dem Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen „Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)“ erhoben. Hierfür werden die zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgesehenen Fragen aus dem Fragebogen herangezogen. Bereits zu Studienbeginn lagen lediglich für 69 % (Nivolumab-Gruppe) und 63 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten Daten aus dieser Erhebung vor. Die vorgelegten Analysen basieren auf Daten von nur knapp 65 % (Nivolumab-Gruppe) und 61 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten und sind somit nicht geeignet um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte.

Somit liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität vor. Aufgrund der unzureichenden Aussagekraft wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Nebenwirkungen

Anmerkungen zu den vorliegenden Analysen:

Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen umfassen auch solche Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, z.B. Ereignisse mit dem bevorzugten Term (*preferred term* = PT nach MedDRA²): „Maligne Lungenneoplasie“ oder „Knochenmetastasen“. Der Anteil an jenen unerwünschten Ereignissen aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ist bei den Endpunkten „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ so hoch, dass die Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet bzw. nicht sinnvoll interpretierbar sind.

In Studie CA209-017 wurden unerwünschte Ereignisse mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen und zusätzlich 100 Tagen nach Behandlungsende erfasst. Die Daten nach 100 Tagen sind angesichts der längeren Beobachtungszeit relevant. Für diese Daten nach 100 Tagen sind allerdings die im Dossier dargelegten Analysen unzureichend, insbesondere da Auswirkungen, die sich allein aus der unterschiedlichen Beobachtungszeit ergeben, nicht hinreichend berücksichtigt worden sind.

² Medical Dictionary for Regulatory Affairs

Bezugnehmend auf diese Kritikpunkte legt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme weitere Analysen zu unerwünschten Ereignissen vor. Diese Analysen sind allerdings nicht vollständig, insbesondere da entsprechende Subgruppenanalysen fehlen, obwohl in der Nutzenbewertung des IQWiG, u.a. für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4)“, statistisch signifikante Unterschiede in den Subgruppenanalysen festgestellt worden waren. Aus den nachträglich vorgelegten Analysen wird für die vorliegende Bewertung nur die neue Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ herangezogen. Diese ermöglicht eine sinnvolle Beurteilung der Daten, da Ereignisse ausgeschlossen wurden, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, die bei diesem Endpunkt einen relativ hohen Anteil ausmachen. Für diesen Endpunkt zeigte sich keine Effektmodifikation für die im Dossier vorgelegten Analysen, weshalb davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse aus der neuen Analyse, trotz fehlender Subgruppenanalysen, herangezogen werden können.

Zu den Studienergebnissen:

Unerwünschte Ereignisse (gesamt)

Hinsichtlich der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse in Studie CA209-017 wurde für nahezu jeden Patienten sowohl unter Behandlung mit Nivolumab als auch unter Behandlung mit Docetaxel mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden nur ergänzend herangezogen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 34,4 % der Patienten auf und somit bei einem geringeren Anteil der Patienten als in der Docetaxel-Gruppe, der bei 51,2 % lag. Zudem zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE eine statistisch signifikante Verringerung von SUE im Vergleich von Nivolumab gegenüber Docetaxel (Hazard Ratio: 0,38 [0,25; 0,58], $p < 0,001$).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)

Auch bei den in beiden Behandlungsgruppen aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) zeigen die Ergebnisse einen Vorteil für Nivolumab auf. So trat bei 43,5 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis auf und somit bei deutlich weniger Patienten im Vergleich zu 72,1 % der Patienten in der Docetaxel-Gruppe. Dieser deutliche Unterschied zeigt sich auch in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (Hazard Ratio: 0,25 [0,17; 0,36], $p < 0,001$).

Für diese Ergebnisse zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (< 75 Jahre, \geq 75 Jahre). Demnach liegt zwar sowohl für die Subgruppe der unter 75-jährigen als auch für die Subgruppe der über 75-jährigen ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab vor, allerdings mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Effektschätzers. Da sich die Ergebnisse für die Subgruppen hinsichtlich der statistischen Signifikanz und des Ausmaßes des Effekts nicht von dem der Gesamtpopulation unterscheiden, ergibt sich hieraus kein relevanter Unterschied für die Bewertung des Zusatznutzens.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Nivolumab-Gruppe haben deutlich weniger Patienten die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen im Vergleich zur Docetaxel-Gruppe (10,7 % versus 20,2 %). Auch in der Auswertung für die mediane Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen

unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab (Hazard Ratio: 0,31 [0,16; 0,62], $p < 0,001$).

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bei den häufig dokumentierten unerwünschten Ereignissen, bei denen potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten („spezifische unerwünschte Ereignisse“), zeigt sich in einer rein qualitativen Beurteilung auf Basis der Gesamtraten ein Vorteil für Nivolumab.

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu den Nebenwirkungen konsistent einen geringeren Schaden für die Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel und somit einen Zusatznutzen für Nivolumab durch die Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber Docetaxel.

Gesamtbewertung

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, liegen Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel) vor.

Für das Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse, dass mit der Behandlung mit Nivolumab eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Docetaxel erzielt wird, deren Ausmaß als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Hinsichtlich der Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Nivolumab zeigt sich im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel eine bedeutsame Verringerung von schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen. Zudem ist das Risiko für einen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für Nivolumab deutlich geringer als für Docetaxel. Neben den konsistent positiven Effekten von Nivolumab auf die vorliegenden Endpunkte wird in der Gesamtbewertung berücksichtigt, dass sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik als auch zur Lebensqualität der Patienten aussagekräftige Daten fehlen.

Zusammengenommen wird für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

Es liegt keine Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber einer Best-Supportive-Care vor. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus Studie CA209-017 (Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist) auf Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand der vorgelegten Studiendaten als nachgewiesen angesehen werden, dass die Kriterien, die bei der Wahl der Therapie für bzw. gegen eine Behandlung mit Docetaxel sprechen, insbesondere der Allgemeinzustand der Patienten, keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Nivolumab sowie die Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie haben sollen.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die angegebene Größe der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt in einer größtenteils plausiblen Größenordnung, wenn auch die Ober- und Untergrenze insgesamt vermutlich unterschätzt sind:

Einerseits liegt bereits bei der Ermittlung der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom eine Unterschätzung vor, da der pharmazeutische Unternehmer die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2015 als Obergrenze für seine Berechnungen heranzieht wohingegen das IQWiG diesen Wert als Untergrenze verwendet und die Addition der Prävalenz des Jahres 2014 und Inzidenz des Jahres 2015 zur Abschätzung der absoluten Obergrenze heranzieht. Hierdurch würde eine größere Spanne der Patienten mit Lungenkarzinom resultieren.

Andererseits liegt wahrscheinlich bei Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, eine Überschätzung vor, da in den Angaben des pharmazeutische Unternehmers unter anderem unklar bleibt, wie viele Patienten eine Zweitlinienchemotherapie beginnen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten, die mit OPDIVO[®] behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patienten-karte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO[®] informiert werden.

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (vorliegend: ECOG Performance-Status 2 und höher) liegen keine Studiendaten zur Beurteilung des Zusatznutzens vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2016).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 ³	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen ³	1	17

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 ³	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

³ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg ⁴	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg ⁵	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg ⁴	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

⁴ Dosis-Berechnung mit einem Körpergewicht von 76,3 kg.

⁵ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m².

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nivolumab	731,65 € 40 mg, 1 Durchstechflasche	689,98 € [1,77 € ⁶ ; 39,90 € ⁷]
	1 803,94 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	1 702,42 € [1,77 € ⁶ ; 99,75 € ⁷]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ⁶ ; 65,76 € ⁷]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 7. Mai 2015 eingegangen am 7. Mai 2015 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Juli 2015 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerFO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. August 2015 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. August 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. November 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Dezember 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2015 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Januar 2016 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Januar 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. Dezember 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. Januar 2016 19. Januar 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Februar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken