

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet:
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte
Patienten)**

Vom 1. Juli 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	1
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation.....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten.....	13
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	16

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 folgenden 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

Der Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 20. November 2020 hat Opdivo die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Dezember 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte Patienten) eingereicht.

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 des 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

¹Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 dagegensprechen.

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. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind die Chemotherapeutika 5-Fluorouracil, Cisplatin und Mitomycin zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA vor:
 - Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom (Stand: 14. Dezember 2018)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Hinsichtlich der Evidenz zu Arzneimitteltherapien ist festzustellen, dass für die Behandlungssituation der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Ösophaguskarzinoms mit plattenepithelialer Histologie keine höherwertige Evidenz auf Basis von systematischen Reviews vorliegt.

Gemäß der vorliegenden maßgeblichen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie der Leitlinie der National Institute for Health and Care Excellence (NICE) können auch palliative Chemotherapien zur Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinom in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden. In der deutschen S3-Leitlinie ist die Empfehlung für eine systemische Zweitlinientherapie mit zytotoxischen Arzneimitteln für das Plattenepithelkarzinom schwach. Die Leitlinie führt hierzu aus, dass es keine belastbaren Daten zur Wirksamkeit einer Zweitlinien-Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gibt, aber kleine Phase-II-Studien mit Substanzen wie Taxanen, Platinderivaten bzw. Irinotecan, aber auch solche mit älteren Substanzen wie Mitomycin C existieren. Die Symptomkontrolle wäre im Rahmen einer individuellen Therapie ein theoretisches Ziel, da weder eine Verlängerung des Gesamtüberlebens noch Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen sind.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legten die Fachgesellschaften dar, dass in der Versorgungsrealität eine Chemotherapie mit Taxanen für eine ausgewählte Patientenpopulation den empfohlenen und momentanen Therapiestandard darstellt. Die Entscheidung für oder gegen eine systemische Therapie mit antineoplastischen Wirkstoffen (Chemotherapie) basiert insbesondere auf individuellen Faktoren, zu denen die Krankheitsmerkmale und dominierenden Symptome sowie der Allgemeinzustand des Patienten zählen.

Für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird daher berücksichtigt, dass für die Behandlung mit einer Chemotherapie ein Patientenkollektiv in Betracht kommt, welches sich gegenüber Patientinnen und Patienten, die mit chemotherapiefreier Best-Supportive-Care behandelt werden, abgrenzen lässt.

Dementsprechend wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist, eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Wirkstoffe Paclitaxel und Docetaxel sind zwar im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, werden jedoch in Leitlinien empfohlen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien. Im Rahmen einer Studie wird hinsichtlich der Umsetzung der Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe eine Behandlung mit den Wirkstoffen Paclitaxel oder Docetaxel als adäquat erachtet.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist, wurde Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Unter der Best-Supportive-Care für diese Patientenpopulation werden somit diejenigen Therapien außer einer Chemotherapie („chemotherapiefreie Best-Supportive-Care“) verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie:

- Best-Supportive Care

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass die Entscheidung für eine Chemotherapie, insbesondere auf individuellen Faktoren basiert, zu denen die Krankheitsmerkmale und dominierenden Symptome sowie der Allgemeinzustand und Therapiewunsch des Patienten zählen. Für diese abgrenzbare Patientenpopulation stellt gemäß Stellungnehmern eine Chemotherapie mit Taxanen den Therapiestandard dar.

In der ursprünglichen Fassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Behandlung mit Chemotherapie (Taxane) als eine Therapieoption im Rahmen einer Best-Supportive-Care berücksichtigt. In Anbetracht der Stellungnahmen der klinischen Experten wird es vom G-BA für den vorliegende Bewertung nunmehr als sachgerecht erachtet, die Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet zu differenzieren in Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption bzw. für die eine Chemotherapie keine geeigneten Therapieoption ist.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der offenen randomisierten, kontrollierten Studie ATTRACTION-3 zum Vergleich von Nivolumab gegenüber einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel vor.

In die Studie wurden Erwachsene mit einem Ösophaguskarzinom, die gegenüber einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär oder intolerant waren, und nicht für eine radikale Resektion geeignet waren, eingeschlossen. Die 419 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 den beiden Studienarmen randomisiert zugeteilt. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Vor der Randomisierung wurde für jede Patientin und jeden Patienten vom ärztlichen Prüfpersonal festgelegt, ob im Fall der Zuteilung zum Kontrollarm der Studie die Monochemotherapie mit Docetaxel oder mit Paclitaxel durchgeführt wird. Zusätzlich zu den medikamentösen Therapieoptionen Nivolumab oder Docetaxel oder Paclitaxel waren per Protokoll keine weiteren Interventionen wie beispielsweise operative Maßnahmen oder Radio-/Chemotherapie erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren der Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 12.11.2018 herangezogen, bei dem es sich um die geplante finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach 331 Todesfällen handelt.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Im Vergleichsarm der Studie ATTRACTION-3 wurden die Patientinnen und Patienten mit einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel behandelt. Gemäß Leitlinien und Fachgesellschaften kann für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand eine systemische Therapie zur Symptomkontrolle im Rahmen der palliativen Behandlung infrage kommen. Über eine antineoplastische Therapie hinausgehende Behandlungsoptionen, die laut Leitlinien zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms im Rahmen einer Best-Supportive-Care eingesetzt werden, waren in der Studie nicht erlaubt bzw. nicht als Teil der Intervention vorgesehen und konnten nur nach Beendigung der Studienbehandlung erfolgen. In ihren Stellungnahmen haben die Fachgesellschaften dargelegt, dass den Patientinnen und Patienten in der Studie dennoch keine medizinisch indizierten Maßnahmen, die einer Best-Supportive-Care zuzuordnen wären, vorenthalten worden sind, insofern dass diese bei Studieneinschluss noch nicht benötigt wurden. In den Fällen, in denen entsprechende Maßnahmen im weiteren Krankheitsverlauf benötigt wurden, wäre von einer Tumorprogression auszugehen in deren Folge die Studienbehandlung gemäß dem Protokoll beendet wird und die Patientinnen und Patienten anschließend entsprechend behandelt werden können.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist:

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ATTRACTION-3 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nivolumab, dessen Ausmaß vor dem

Hintergrund der verbleibenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation als eine relevante Verbesserung gewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das radiologische progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie ATTRACTION-3 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur radiologisch festgestellten Progression oder bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR).

Es zeigt sich für das PFS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie ATTRACTION-3 wurde der Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, dar. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als Verringerung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen unter Verwendung einer Responseschwelle von 15 % nachgereicht.

Die Responderanalysen werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquote zu Woche 24 weniger als 50% betrug und die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar sind.

Insgesamt lässt sich somit in der Endpunktkategorie Morbidität weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen. Daten zur Krankheitssymptomatik liegen nicht vor. Laut den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften ist die Krankheitssymptomatik der Patienten in der Versorgungsrealität ausgeprägt. Somit bleibt unklar, wie sich eine Behandlung mit Nivolumab diesbezüglich auswirkt.

Lebensqualität

In der Studie ATTRACTION-3 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwerwiegende UE

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nivolumab.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UEs für Stomatitis (UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Appetit vermindert (UEs), Alopezie (UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (UEs), febrile Neutropenie (SUEs), Hyponatriämie (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird insgesamt ein relevanter Vorteil für die Behandlung mit Nivolumab festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist, liegen Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel, dessen Ausmaß vor dem Hintergrund der verbleibenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation als eine relevante Verbesserung gewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. Somit können auch keine Aussagen dazu getroffen werden, wie sich die Behandlung mit Nivolumab auf die Krankheitssymptomatik auswirkt, die in der vorliegenden Patientenpopulation in der Versorgungsrealität ausgeprägt ist.

In der Studie ATTRACTION-3 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird insbesondere in dem hier vorliegenden

fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadium mit einer palliativen Zielsetzung der Therapie ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Vorteil für Nivolumab hinsichtlich einer Verbesserung bei schweren UEs, sowie im Detail auch bei den spezifischen UEs.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich eine Verbesserung im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor, zudem können keine Aussagen zu Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik getroffen werden. Das Ausmaß der Verbesserung im therapeutischen Nutzen wird insgesamt als eine relevante, jedoch nicht mehr als geringe Verbesserung bewertet. Somit wird für Nivolumab im Vergleich zu der Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ATTRACTION-3.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende, nicht schwere spezifische UEs sowie zum Endpunkt Abbruch wegen UEs als hoch bewertet.

Zusätzlich besteht eine Unsicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen darin, dass keine Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Krankheitssymptomatik getroffen werden können, da diesen in dem hier vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadium mit einer palliativen Zielsetzung der Therapie ein hoher Stellenwert beigemessen wird.

Diese Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:

Mit der Studie ATTRACTION-3 liegt ein Vergleich allein gegenüber einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel vor. Daten zu weiteren, im Rahmen der Best-Supportive-Care angezeigten Therapieoptionen, gehen aus dieser Studie nicht hervor. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier für die Nutzenbewertung zwei Teilpopulationen gebildet, die sich darin unterscheiden, ob eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist oder nicht. Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, zieht er die Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 heran. Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, identifiziert er keine Studien.

Somit liegen somit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab:

„OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.“

In der Bewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie,

- a) für eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption ist,
- b) für eine Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist.

Patientenpopulation a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 vor, einer randomisierten, kontrollierten Studie mit unverblindeter Studienbehandlung, in der Nivolumab mit einer antineoplastischen Therapie mit Docetaxel oder Paclitaxel verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab, dessen Ausmaß vor dem Hintergrund der verbleibenden Lebenserwartung in der vorliegenden Therapiesituation als eine relevante Verbesserung gewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. Somit können keine Aussagen dazu getroffen werden, wie sich die Behandlung mit Nivolumab auf die Krankheitssymptomatik auswirkt, die in der vorliegenden Patientenpopulation in der Versorgungsrealität ausgeprägt ist.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben. Daten hierzu wird insbesondere im fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadium mit einer palliativen Zielsetzung der Therapie ein hoher Stellenwert beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Vorteil für Nivolumab hinsichtlich einer Verbesserung bei schweren UEs, sowie im Detail auch bei den spezifischen UEs. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist ein hohes Verzerrungspotential für die Aussagesicherheit zu berücksichtigen.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Nivolumab einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Patientenpopulation b)

Es liegen aus der Studie ATTRACTION-3 keine Daten vor, auf deren Basis die Bewertung der Patientenpopulation vorgenommen werden kann. Somit ist ein Zusatznutzen für Nivolumab nicht belegt.

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch liegen bei einzelnen Schritten Unter- oder Überschätzungen vor.

Die Berechnung der Zielpopulation ist beschränkt auf neu Erkrankte und Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression im Behandlungsjahr.

Zudem basieren die Anteilswerte einiger Berechnungsschritte auf Quellen, deren Repräsentativität bzw. deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unklar ist.

Der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit systemischer Behandlung in der Erstlinientherapie ist zusätzlich mit Unsicherheiten behaftet, da als Untergrenze der Anteil der in einem mehrjährigen Zeitraum im metastasierten Stadium diagnostizierten Patientinnen und Patienten, welche eine systemische Behandlung erhalten haben, herangezogen wurde. Ebenso ist der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapieoption mit Unsicherheiten behaftet, da der Anteil der Patienten und Patientinnen, welche die Zweitlinientherapie im Rahmen von klinischen Studien erhalten haben, nicht berücksichtigt wurde. Beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen liegt eine Unterschätzung vor, weil Patienten und Patientinnen, welche eine R0-Resektion erhalten haben, nicht berücksichtigt wurden. Zu einer Überschätzung dieses Wertes könnte führen, dass der pharmazeutische Unternehmer keine Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie vorgenommen hat.

Zur Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption bzw. keine geeignete Therapieoption ist, wird auf einen Anteilswert von 30-40 % der Patientinnen und Patienten abgestellt, für die in der vorliegenden Therapiesituation eine Behandlung mit einer Chemotherapie geeignet sein kann. Dieser Anteilswert wurde der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von den Fachgesellschaften eingebracht und bildet laut den Stellungnehmern einen geschätzt zutreffenden Anteilswert in der Versorgungsrealität in Deutschland ab. Dieser Anteilswert wird für den vorliegenden Beschluss herangezogen da davon ausgegangen wird, dass dieser Anteilswert die Versorgungsrealität in Deutschland besser abbildet, als der durch den pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Wert.

Zusammenfassend sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet. Dabei liegt insbesondere unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren in der Gesamtschau eine Unterschätzung vor, wobei das Ausmaß der Unterschätzung nicht beziffert werden kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo

(Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer eine Patientenkarte zur Verfügung gestellt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a)				
Nivolumab	alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Patientenpopulation b)				
Nivolumab	alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)				
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Für die vorliegende Nutzenbewertung stellen Paclitaxel und Docetaxel im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignete Komparatoren dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a)					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	26,1	52,2 x 100 mg + 26,1 x 40 mg
Patientenpopulation b)					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	26,1	52,2 x 100 mg + 26,1 x 40 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)					
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Für die vorliegende Nutzenbewertung stellen Paclitaxel und Docetaxel im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignete Komparatoren dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 344,24 €	1,77 €	73,81 €	1 268,66 €
Nivolumab 40 mg	1 IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Für die vorliegende Nutzenbewertung stellen Paclitaxel und Docetaxel im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignete Komparatoren dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. 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, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG § 35a hat in ihrer Sitzung am 3. November 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 16. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Dezember 2020 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 30. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Mai 2021 statt.

Mit Schreiben vom 11. Mai 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Juni 2021 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 22. Juni 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. November 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2021 11. Mai 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Mai 2021 15. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken