

# 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: Malignes  
Pleuramesotheliom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)

Vom 16. Dezember 2021

## Inhalt

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Rechtsgrundlage</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>2.1</b> | <b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b><br><b>3</b>                              |           |
| 2.1.1      | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß<br>Fachinformation.....   | 3         |
| 2.1.2      | Zweckmäßige Vergleichstherapie.....  | 3         |
| 2.1.3      | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....   | 5         |
| 2.1.4      | Kurzfassung der Bewertung.....   | 12        |
| <b>2.2</b> | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung<br/>infrage kommenden Patientengruppen</b> ..... | <b>14</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....   | <b>14</b> |
| <b>2.4</b> | <b>Therapiekosten</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>3.</b>  | <b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....  | <b>20</b> |
| <b>4.</b>  | <b>Verfahrensablauf</b> .....  | <b>20</b> |

## **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-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 1. Juni 2021 hat Nivolumab 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 29. Juni 2021, 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 (in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 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 Methoden<sup>1</sup> 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 in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.12.2021):**

- siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

#### 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.

---

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

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. Zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms ist Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse zu Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet begrenzt. Relevante Cochrane Reviews oder systematischen Reviews konnten nicht identifiziert werden, ebenso keine Empfehlungen aus nationalen Leitlinien.

In den vorliegenden Empfehlungen internationaler Leitlinien wird für die Erstlinienbehandlung des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms einhellig der Einsatz einer Kombinationschemotherapie aus Pemetrexed und einem Platinderivat empfohlen. Diesbezüglich ist Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin die einzig zugelassene Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Allerdings ist den vorliegenden Leitlinienempfehlungen nach Carboplatin eine geeignete Alternative zu Cisplatin, da mit der Kombination aus Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed vergleichbare Ergebnisse erzielt werden konnten. Entsprechend kann anhand der vorliegenden Evidenz keine eindeutige Präferenz für eine der beiden Kombinationstherapien abgeleitet werden. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

Darüber hinaus wird in den vorliegenden Leitlinien der Einsatz von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin und Bevacizumab empfohlen. Diese Empfehlung basiert laut Leitlinien auf den Ergebnissen einer randomisierten Phase III-Studie, in der die Kombinationstherapie aus Bevacizumab, Cisplatin und Pemetrexed zu einem Überlebensvorteil im Vergleich zu Cisplatin und Pemetrexed führte. Es zeigte sich jedoch auch eine höhere Rate von Nebenwirkungen im Bevacizumab-Arm. In den

vorliegenden Leitlinien werden diese beiden Kombinationstherapien überwiegend gleichwertig empfohlen. Die Daten zur Kombinationstherapie aus Bevacizumab, Carboplatin und Pemetrexed sind unzureichend, sodass hierzu keine Empfehlungen in den vorliegenden Leitlinien vorhanden sind.

Zusammenfassend können für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen die Wirkstoffkombinationen Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab in Erwägung gezogen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Carboplatin und Bevacizumab für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Dementsprechend stellt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe können entsprechend der Leitlinienempfehlungen die Wirkstoffkombinationen Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab berücksichtigt werden. Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung der genannten Wirkstoffe in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

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 in Kombination mit Ipilimumab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-743 vorgelegt, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin verglichen wird.

Eingeschlossen wurden, unabhängig von der PD-L1-Expression, erwachsene Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem, nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und einem ECOG-PS von null bis eins. Für einen Studieneinschluss musste das Tumorgewebe der Patientinnen und Patienten histologisch bestimmt werden (epitheloide vs. nicht epitheloide Tumorhistologie). Patientinnen und Patienten mit nicht bestimmbarer Tumorhistologie waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Insgesamt wurden 605 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Interventionsarm; N = 303) oder Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin bzw. Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin (Vergleichsarm; N = 302) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorhistologie (epitheloid vs. nicht epitheloid) und Geschlecht (weiblich vs. männlich).

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Nivolumab nach einem gewichtsabhängigen Dosierungsschema (3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen), wohingegen die Zulassung eine Verabreichung in einer fixen Dosierung (360 mg alle 3 Wochen) unabhängig vom Körpergewicht vorsieht. Analog der EMA wird für die vorliegende Bewertung jedoch von einer Äquivalenz der beiden Dosierungsschemata ausgegangen. Die Behandlung mit Ipilimumab erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Bei einem Abbruch der Therapie mit Ipilimumab aufgrund von Toxizität konnte die Behandlung mit Nivolumab fortgesetzt werden. Ein Abbruch der Therapie mit Nivolumab erforderte hingegen auch den Abbruch der Ipilimumab-Behandlung. Im Vergleichsarm erfolgte die Anwendung von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin bzw. Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin grundsätzlich den Vorgaben der Fachinformation bzw. den Empfehlungen von Leitlinien.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch oder Erreichen der maximalen Therapiedauer. Unter bestimmten Bedingungen konnte die Therapie im Interventionsarm im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes auch nach Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-743 war das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 3. April 2020 vor.

#### Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe können entsprechend der Leitlinienempfehlungen die Wirkstoffkombinationen Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab berücksichtigt werden. Im Vergleichsarm der Studie CA209-743 erfolgte eine Behandlung mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin bzw. Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin. Somit liegt kein Vergleich gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed und Bevacizumab vor. Insbesondere vor dem Hintergrund der Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zum Stellenwert der Kombination aus Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab im deutschen Versorgungskontext, wird jedoch insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### *Endpunktübergreifende Betrachtung*

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Tumorhistologie“ (epitheloid vs. nicht epitheloid) zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit von der Tumorhistologie. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „Tumorhistologie“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Histologie des Tumors einen relevanten prognostischen Faktor dar, wobei der epitheloide Subtyp die vergleichsweise günstigste Prognose aufweist<sup>2</sup>. Eine histologische Subtypisierung wird empfohlen, sofern eine Biopsie möglich ist<sup>3</sup>.

Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „Tumorhistologie“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie und Patientinnen und Patienten mit nicht epithelialer Tumorhistologie vorzunehmen.

In den Stellungnahmen wurde von klinischen Experten im vorliegenden Verfahren dargelegt, dass bei der histologischen Differenzierung von Mesotheliomen in die Subtypen epitheloid, sarkomatoid und biphasisch von Unsicherheiten auszugehen ist. Demnach stellen sich die Übergänge zwischen diesen Subtypen pathologisch zumeist fließend dar und erlauben keine eindeutige Subtypisierung bzw. ist oftmals bei den Patientinnen und Patienten überhaupt keine Subtypisierung möglich, sofern ausschließlich eine Zytologie aus dem Pleuraerguss vorliegt.

Diese, anhand der Ausführungen der klinischen Experten für den G-BA nachvollziehbaren Unsicherheiten in der histologischen Diagnostik und Differenzierung von Mesotheliomen in der klinischen Praxis, stehen aus Sicht des G-BA einer separaten Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der in der Studie CA209-743 untersuchten Histologien (epitheloid und nicht epitheloid) jedoch nicht entgegen. Diesbezüglich wird in der vorliegenden Bewertung konkret auf die histologische Differenzierung abgestellt, wie sie für die Studie CA209-743 vorgenommen wurde.

In der Studie CA209-743 wurden Patientinnen und Patienten mit nicht bestimmbarer Tumorhistologie von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie CA209-743 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

---

<sup>2</sup> Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, Astoul P, Bölükbas S, Boyd J, Coolen J, De Bondt C, De Ruysscher D, Durieux V, Faivre-Finn C, Fennell D, Galateau-Salle F, Greillier L, Hoda MA, Klepetko W, Lacourt A, McElnay P, Maskell NA, Mutti L, Pairon JC, Van Schil P, van Meerbeeck JP, Waller D, Weder W, Cardillo G, Putora PM. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. 2020 Jun 11;55(6):1900953.

<sup>3</sup> Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v31-9.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Tumorhistologie“ (epitheloid vs. nicht epitheloid;  $p = 0,003$ ).

Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Für diese Patientinnen und Patienten liegt eine Verlängerung der Überlebenszeit vor, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe ist für das Gesamtüberleben somit nicht belegt.

### Morbidität

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Die Beobachtung erfolgte bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Im Interventionsarm wurden die Patientinnen und Patienten über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Studienabbruch weiter beobachtet. Im Vergleichsarm gingen die Patientinnen und Patienten bei einer Krankheitsprogression in die Nachbeobachtungsphase über (Erhebung der EQ-5D VAS: 30 und 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation sowie alle 3 Monate im ersten Jahr des Survival Follow-up, dann alle 6 Monate).

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um  $\geq 7$ ,  $\geq 10$  und  $\geq 15$  Punkten des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 5. November 2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für die EQ-5D VAS hat der G-BA in der vorliegenden Indikation Responseschwellen von  $\geq 7$  und  $\geq 10$  Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier  $\geq 15$  Punkte), als auch Responderanalysen mit einer Responseschwelle von  $\geq 7$  und  $\geq 10$  Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Dabei zeigt sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie CA209-743 in allen drei Responderanalysen ( $\geq 7$ ,  $\geq 10$  und  $\geq 15$  Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand zur Responderanalyse  $\geq 7$  Punkte zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Tumorhistologie“ (epitheloid vs. nicht epitheloid;  $p = 0,005$ ).

Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Subgruppenanalysen zu den Responseschwellen  $\geq 10$  und  $\geq 15$  Punkte wurden seitens des pharmazeutischen

Unternehmers nicht berichtet. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass ebenso wie bei der Responseschwelle von  $\geq 7$  Punkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Tumorhistologie gegeben ist.

#### *LCSS-Meso ASBI*

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde mittels der Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma Adaptation (LCSS-Meso) erhoben.

Die Beobachtung erfolgte im Vergleichsarm bis zur Krankheitsprogression und im Interventionsarm bis zum Behandlungsende. Die Nachbeobachtung war für beide Studienarme 30 und 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant. Somit bestehen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der geplanten Beobachtung der Patientinnen und Patienten. Diese werden jedoch nicht als so gravierend angesehen, als dass sie die Verwertbarkeit der Ergebnisse infrage stellen, da die deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (61 %) die Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression abgebrochen hatte und für diese Patientinnen und Patienten das Kriterium für die Beendigung der LCSS-Meso-Erhebung daher dem Kriterium im Vergleichsarm entspricht.

Der LCSS-Meso beinhaltet acht Items, fünf dieser Items beziehen sich auf Symptome (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe und Schmerz) mit dem Average Symptom Burden Index (ASBI) als Mittelwert dieser fünf Items. Der LCSS-Meso ASBI bildet die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom ab und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unter Berücksichtigung einer Responseschwelle von  $\geq 15$  Punkte für die Zeit bis zur Verschlechterung des LCSS-Meso ASBI.

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie ein Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bezüglich der Symptomatik. Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie bestehen Vorteile sowohl bezüglich der Symptomatik als auch dem Gesundheitszustand.

#### Lebensqualität

In der Studie CA209-743 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer ordnet die verbleibenden drei Items des LCSS-Meso (Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diese Items sind jedoch nicht geeignet, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden.

#### Nebenwirkungen

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Nahezu alle Patienten in der Studie CA209-743 haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende UE (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie CA209-743 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Tumorhistologie“ (epitheloid vs. nicht epitheloid;  $p = 0,031$ ).

Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum deutlichen Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

### *schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Hinsichtlich des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Spezifische UEs*

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bezüglich Übelkeit (PT, UEs), Asthenie (PT, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs) und Thrombozytopenie (PT, schwere UEs). Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab liegen bezüglich immunvermittelten SUEs, immunvermittelten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Diarrhö (PT, UEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) vor. Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie zeigt sich im Detail zudem ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs).

Zusammenfassend zeigt sich bei den Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie ein deutlicher Nachteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Endpunkt SUE. Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie liegt diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Keine statistisch signifikanten Unterschiede bestehen sowohl bei Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie als auch mit nicht epitheloider Tumorhistologie hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen

liegen Ergebnisse der Studie CA209-743 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Tumorhistologie“ (epitheloid vs. nicht epitheloid) zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit von der Tumorhistologie. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „Tumorhistologie“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Histologie des Tumors einen relevanten prognostischen Faktor dar, wobei der epitheloide Subtyp die vergleichsweise günstigste Prognose aufweist. Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „Tumorhistologie“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie und Patientinnen und Patienten mit nicht epithelialer Tumorhistologie vorzunehmen.

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bezüglich des Gesamtüberlebens ist somit ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich bezüglich der Symptomatik (LCSS-Meso ASBI) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CA209-743 keine Daten erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Endpunkt SUE. Bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Abbruch wegen UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Gesamtbetrachtung steht somit dem positiven Effekt einer Verbesserung der Symptomatik ein deutlicher Nachteil bei den SUE gegenüber.

In einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen mit epitheloider Tumorhistologie ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Im Vergleich zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie führt Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich bezüglich der Symptomatik (LCSS-Meso ASBI) und für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CA209-743 keine Daten erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Abbruch wegen UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Detail liegen allein bei den spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die sowohl positive als auch negative Effekte aufzeigen.

In der Gesamtbetrachtung stehen somit den positiven Effekten hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Symptomatik und des Gesundheitszustands keine Nachteile gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen mit nicht epitheloider Tumorhistologie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ebenfalls als niedrig eingestuft.

Aufgrund des offenen Studiendesign und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Ergebnisse zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zum Endpunkt Abbruch wegen UEs als potentiell hoch verzerrt angesehen.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage daher mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen zu Patientengruppe b) in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Opdivo mit dem Wirkstoff Nivolumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Im Rahmen dieser können die Wirkstoffkombinationen Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab berücksichtigt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-743 vorgelegt, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin verglichen wird.

Bei mehreren Endpunkten zeigen sich Effektmodifikationen durch das Merkmal „Tumorhistologie“. Auf Basis dieser Effektmodifikationen ergeben sich die folgenden Patientenpopulationen:

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

und

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

#### Zu Patientenpopulation a)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich bezüglich der Symptomatik ein Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CA209-743 keine Daten erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum deutlichen Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Endpunkt SUE.

In der Gesamtbetrachtung steht somit dem positiven Effekt zur Symptomatik ein deutlicher Nachteil bei den SUE gegenüber. Im Ergebnis ist ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### Zu Patientenpopulation b)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich bezüglich der Symptomatik und dem Endpunkt Gesundheitszustand Vorteile von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CA209-743 keine Daten erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau stellt der G-BA für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Trotz bestehender Unsicherheiten, die aus dem offenen Studiendesign resultieren, kann insbesondere aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials beim Endpunkt

Gesamtüberleben die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft werden.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und 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).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch und methodisch überwiegend nachvollziehbar. Unsicherheiten ergeben sich vorwiegend daraus, dass in der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Quelle zur Ermittlung des Anteilswerts der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom keine Einschränkung auf ausschließlich maligne Pleuramesotheliome vorgenommen wird. Diesbezüglich bleibt unklar, ob sich der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom vom entsprechenden Anteilswert unter Einbezug aller malignen Mesotheliome unterscheidet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung liegt.

Im Hinblick auf eine Unterteilung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie und Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie liegen keine separaten Berechnungen vor.

Gemäß den Angaben im Dossier<sup>4</sup> variiert die Häufigkeit der Subtypen, wobei 50-60 % der Tumoren eine epitheloide Histologie, 10-20 % eine sarkomatoide Histologie aufweisen. Bei 25-35 % handelt es sich demnach um Mischformen. In der vorliegenden Studie CA209-743 lag der Anteil von Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie bei 78 %, der Anteil von Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie lag entsprechend bei 22 %.

## **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: 10. November 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab darf nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Lungenkarzinom oder malignem Pleuramesotheliom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und

---

<sup>4</sup> Modul 3 N; Nivolumab - Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen, 29.06.2021

Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Laut Fachinformation von Nivolumab beträgt die empfohlene Dosierung von Nivolumab in der Kombinationstherapie mit Ipilimumab 360 mg alle 21 Tage, die Dosierung von Ipilimumab 1 mg/kg alle 42 Tage.

Laut Fachinformation von Pemetrexed beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) alle 21 Tage, die Dosierung von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF ebenfalls alle 21 Tage.

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.

### Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie          | Behandlungsmodus       | Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr | Behandlungsdauer/Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/Jahr |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel       |                        |                                  |                                    |                              |
| Nivolumab                         | 1 x pro 21-Tage Zyklus | 17,4                             | 1                                  | 17,4                         |
| + Ipilimumab                      | 1 x pro 42-Tage Zyklus | 8,7                              | 1                                  | 8,7                          |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie    |                        |                                  |                                    |                              |
| Patientenpopulation a) und b)     |                        |                                  |                                    |                              |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe: |                        |                                  |                                    |                              |

| Bezeichnung der Therapie                               | Behandlungsmodus       | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|--|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| - Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <sup>5</sup> |                        |                                   |                                     |                               |
| Cisplatin  | 1 x pro 21-Tage Zyklus | 17,4                              | 1                                   | 17,4                          |
| Pemetrexed   | 1 x pro 21-Tage Zyklus | 17,4                              | 1                                   | 17,4                          |

### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>6</sup>

| Bezeichnung der Therapie  | Dosierung/ Anwendung  | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|-----------------------|---------------------------------|--|--------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |                       |                                 |  |                                |  |
| Nivolumab   | 360 mg                | 360 mg                          | 2 x 100 mg<br>+<br>4 x 40 mg               | 17,4                           | 34,8 x 100 mg<br>+<br>69,6 x 40 mg           |
| + Ipilimumab  | 1 mg/kg KG<br>= 77 mg | 77 mg                           | 2 x 50 mg                                  | 8,7                            | 17,4 x 50 mg                                 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie  |                       |                                 |  |                                |  |
| Patientenpopulation a) und b)   |                       |                                 |  |                                |  |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe:<br>- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <sup>5</sup> |                       |                                 |  |                                |  |

<sup>5</sup> Es werden nur für Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed Kosten dargestellt. Daneben stellen auch Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed und Bevacizumab geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Carboplatin und Bevacizumab sind jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb keine Kosten für diese Regime dargestellt werden.

<sup>6</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung                | Dosis/Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--|------------------------------|--|
| Cisplatin                | 75 mg/m <sup>2</sup><br>= 142,5 mg | 142,5 mg                      | 1 x 100 mg<br>+<br>1 x 50 mg             | 17,4                         | 17,4 x 100 mg<br>+<br>17,4 x 50 mg           |
| Pemetrexed               | 500 mg/m <sup>2</sup><br>= 950 mg  | 950 mg                        | 2 x 500 mg                               | 17,4                         | 34,8 x 500 mg                                |

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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.

| Bezeichnung der Therapie   | Packungsgröße | Kosten (Apothekenaufgabe-<br>preis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|-------------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |               |                                     |                    |                     |   |
| Nivolumab 40 mg  | 4 ml IFK      | 544,32 €                            | 1,77 €             | 29,53 €             | 513,02 €  |
| Nivolumab 100 mg   | 10 ml IFK     | 1 344,24 €                          | 1,77 €             | 73,81 €             | 1 268,66 €  |
| Ipilimumab 50 mg   | 10 ml IFK     | 3 849,07 €                          | 1,77 €             | 216,54 €            | 3 630,76 €  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |               |                                     |                    |                     |   |
| Patientenpopulation a) und b)  |               |                                     |                    |                     |   |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe:<br>- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <sup>5</sup>                          |               |                                     |                    |                     |   |
| Cisplatin 50 mg  | 50 ml IFK     | 47,43 €                             | 1,77 €             | 1,73 €              | 43,93 €   |
| Cisplatin 100 mg   | 100 ml IFK    | 76,31 €                             | 1,77 €             | 3,10 €              | 71,44 €   |
| Pemetrexed 500 mg  | 500 mg PKI    | 279,25 €                            | 1,77 €             | 12,73 €             | 264,75 €  |
| Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung |               |                                     |                    |                     |   |

Stand Lauer-Tab: 1. Dezember 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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

| Bezeichnung der Therapie   | Packungsgröße     | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patient/Jahr |
|--|-------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|---------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie   |                   |                               |                    |                     |   |                      |                     |
| Cisplatin  |                   |                               |                    |                     |   |                      |                     |
| Antiemetische Behandlung   |                   |                               |                    |                     |   |                      |                     |
| In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind. |                   |                               |                    |                     |   |                      |                     |
| Hydrierung/Diurese   |                   |                               |                    |                     |   |                      |                     |
| Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag  | 10 x 500 ml INF   | 106,22 €                      | 5,31 €             | 9,81 €              | 91,10 €   | 17,4                 | 158,51 €            |
| Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag  | 10 x 1 000 ml INF | 35,47 €                       | 1,77 €             | 1,12 €              | 32,58 €   | 17,4                 | 170,07 €            |
|  | 10 x 500 ml INF   | 22,72 €                       | 1,14 €             | 0,69 €              | 20,89 €   |                      | 263,11 €            |

| Bezeichnung der Therapie  | Packungsgröße          | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patient/Jahr  |
|---|------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|----------------------|
| Pemetrexed  |                        |                               |                    |                     |   |                      |                      |
| Dexamethason <sup>7</sup><br>2 x 4 mg   | 100 TAB<br>4 mg        | 79,27 €                       | 1,77 €             | 5,40 €              | 72,10 €   | 52,2                 | 75,27 €              |
| Folsäure:<br>350 – 1.000<br>µg/Tag <sup>8</sup>   | 100 x<br>400 µg<br>TAB | 16,21 €                       | 0,81 €             | 2,36 €              | 13,04 €   | 365                  | 47,60 € -<br>95,19 € |
| Vitamin B12 <sup>7</sup><br>1.000 µg/Tag, alle<br>3 Zyklen  | 10 x 1.000<br>µg ILO   | 7,40 €                        | 0,37 €             | 0,33 €              | 6,70 €  | 5,8                  | 3,89 €               |
| Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten |                        |                               |                    |                     |   |                      |                      |

#### 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.

<sup>7</sup> Festbetrag

<sup>8</sup> Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

### 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 10. September 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juli 2021 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 29. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. November 2021 statt.

Mit Schreiben vom 9. November 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. November 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 7. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum              | Beratungsgegenstand  |
|-----------------------------|--------------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. September 2019 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                     |
| AG § 35a                    | 3. November 2021   | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |

|                                |                                       |   |
|--------------------------------|---------------------------------------|---|
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 8. November 2021/<br>9. November 2021 | Durchführung der mündlichen Anhörung,<br>Beauftragung des IQWiG mit ergänzender<br>Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a                       | 17. November 2021<br>1. Dezember 2021 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG,<br>Auswertung des Stellungnahmeverfahrens                     |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 7. Dezember 2021                      | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                         | 16. Dezember 2021                     | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII<br>AM-RL  |

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken