

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom  
mit MSI-H oder dMMR, nach vorheriger  
fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie,  
Kombination mit Ipilimumab)

Vom 20. Januar 2022

## 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> .....	<b>3</b>
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 .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>22</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>22</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 24. 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 21. Juli 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 zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 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 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 zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie

Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab

---

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

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan + Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Encorafenib + Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation)

#### 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 die spezifische Behandlungssituation des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie sind neben Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab keine Wirkstoffe explizit zugelassen. Für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie, wovon auch Patientinnen und Patienten mit dMMR oder MSI-H umfasst sind, stehen als Monotherapie oder im Rahmen von Kombinationstherapien die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Aflibercept, Bevacizumab, Calciumfolinat, Capecitabin, Cetuximab, Encorafenib, Ipilimumab, Irinotecan,

Mitomycin, Oxaliplatin, Panitumumab, Ramucirumab, Regorafenib und Trifluridin/Tipiracil zur Verfügung.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der vorliegenden Therapiesituation nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Encorafenib – Beschluss vom 17. Dezember 2020
  - Trifluridin/Tipiracil – Beschluss vom 1. Oktober 2020
  - Ramucirumab – Beschluss vom 1. September 2016
  - Regorafenib – Beschluss vom 17. März 2016
  - Aflibercept – Beschluss vom 15. August 2013
- zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. keine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.

Zudem wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Therapiesituation eine antineoplastische Therapie erhalten.

Das Behandlungskonzept des metastasierten kolorektalen Karzinoms ist in der palliativen Therapiesituation durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert. Für die Erst- und Zweitlinientherapie sehen die Leitlinien definierte Therapieregime vor, welche Fluoropyrimidin, Oxaliplatin- und/oder Irinotecan-haltige Chemotherapieregime umfassen.

Insgesamt zeigt sich aus der vorliegenden Evidenz und den Stellungnahmen der Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren, dass sich eine spezifische Standardtherapie für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie nicht benennen lässt.

Somit kommen grundsätzlich jene Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, die unabhängig vom dMMR- oder MSI-H-Status einen Standard darstellen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert eine Therapiesituation, die der einer Zweitlinientherapie als auch der einer Drittlinientherapie oder einer darauffolgenden Therapielinie entsprechen kann, weshalb der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie diese verschiedenen Therapiesituationen zugrunde gelegt wurden.

In der Erst- bzw. Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms werden regelhaft die Chemotherapieregime 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) sowie 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) oder Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) angewendet, die je nach Zulassung und Mutationsstatus mit anti-VEGF-Substanzen (Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab) sowie anti-EGFR-Substanzen (Cetuximab, Panitumumab) entsprechend kombiniert werden können. Bislang wurde die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz für die Gesamtpopulation von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom nicht nachgewiesen.

Den einhelligen Therapieempfehlungen entsprechend sollte auf eine FOLFIRI basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFOX basierte Therapie in der Zweitlinie und auf eine FOLFOX basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFIRI basierte Therapie in der Zweitlinie folgen.

Mit Aflibercept und Ramucirumab stehen zwei im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene anti-VEGF Substanzen zur Verfügung, die nach vorausgegangener Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie eingesetzt werden können. Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte für Aflibercept gegenüber FOLFIRI ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 15. August 2013), während ein Zusatznutzen für Ramucirumab gegenüber FOLFIRI nicht belegt ist (Beschluss vom 1. September 2016).

Für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation steht außerdem die Wirkstoffkombination aus Encorafenib und Cetuximab zur Verfügung. Für diese Wirkstoffkombination konnte mit Beschluss vom 17. Dezember 2020 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber FOLFIRI + Cetuximab oder Irinotecan + Cetuximab festgestellt werden.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in der Drittlinie und darauffolgenden Therapielinien stehen mit Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib zwei Therapieoptionen zur Verfügung, die in den Leitlinien für spätere Therapielinien empfohlen werden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte für Trifluridin/Tipiracil gegenüber Best-Supportive-Care mit Beschluss vom 1. Oktober 2020 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden.

Der Wirkstoff Regorafenib ist derzeit in Deutschland außer Vertrieb und stellt daher zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass eine regelhafte Versorgung mit dem Arzneimittel in Deutschland nicht gewährleistet ist; zum anderen wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 17. März 2016 kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

Bei einem reduzierten Allgemeinzustand, bestimmten Unverträglichkeiten oder in weiter fortgeschrittenen Therapiesituationen stehen Monotherapien mit 5-Fluorouracil, Capecitabin, Irinotecan, Cetuximab oder Panitumumab sowie die Kombinationstherapien aus Capecitabin und Bevacizumab oder 5-Fluorouracil und Bevacizumab als weitere Behandlungsoptionen entsprechend ihrer Zulassung zur Verfügung.

Hinsichtlich der zuvor angeführten unterschiedlichen Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen, hängt die konkrete Therapieentscheidung maßgeblich von patientenindividuellen Faktoren ab. Zu diesen gehören regelhaft die Art und Anzahl der

Vortherapien, der RAS- und BRAF-Mutationsstatus, die Lokalisation des Primärtumors, der Allgemeinzustand sowie die Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe und im Besonderen das Risiko einer durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität.

In der Gesamtbetrachtung wurde daher eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl der oben genannten Therapieoptionen bestimmt.

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:

Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

#### Datenbasis

Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer maßgeblich die Ergebnisse der Studie CA209-6EP herangezogen. Hierbei handelt es sich um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, wobei Daten zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus der prospektiven Kohortenstudie CA209-142 (Kohorte 2) und für die zweckmäßige Vergleichstherapie Daten der Flatiron-Health-Datenbank zugrunde gelegt wurden. Die Studie CA209-6EP untersucht den Endpunkt Gesamtüberleben.

Für Aussagen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden vom pharmazeutischen Unternehmer vorher-nachher-Vergleiche der prospektiven Kohortenstudie CA209-142 (Kohorte 2) vorgelegt.

Aussagen zu den Nebenwirkungen wurden auf der Grundlage eines deskriptiven Vergleichs getroffen. Es wurden Ergebnisse zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus der Studie CA209-142 (Kohorte 2) den Ergebnissen von frei verfügbaren Studiendaten gegenübergestellt.

#### *CA209-142 (Kohorte 2, Datenquelle für den Interventionsarm der Studie CA209-6EP)*

Bei der Studie CA209-142 handelt es sich um eine laufende, offene, nicht kontrollierte, multizentrische, prospektive Phase-II-Kohortenstudie mit insgesamt 7 Kohorten. Für die Studie CA209-6EP wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich Daten der Kohorte 2 der Studie CA209-142 betrachtet. Die Kohorte 2 umfasst 119 Erwachsene mit dMMR oder MSI-H metastasiertem oder rezidivierendem Kolorektalkarzinom nach Progress während oder nach  $\geq 1$  fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie bzw. Intoleranz gegenüber dieser Therapie, die einen ECOG  $\leq 1$  aufwiesen.

Primärer Endpunkt der Studie CA209-142 ist die objektive Ansprechrquote. Zudem werden das Gesamtüberleben und weitere, patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

#### *Flatiron-Health-Datenbank (Datenquelle für den Vergleichsarm der Studie CA209-6EP)*

In der Studie CA209-6EP werden Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank als Vergleich für die Kohorte 2 der Studie CA209-142 herangezogen. Hierfür wurden Auswertungen zu Erwachsenen mit dMMR und / oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom, die mindestens 1 Vortherapie mit einem Fluoropyrimidin kombiniert mit Oxaliplatin oder Irinotecan erhalten haben und in der folgenden Therapielinie eine Standardchemotherapie bekommen hatten, herangezogen (Flatiron-Kohorte).

#### Vergleichsdaten

##### *CA209-6EP*

Als primäre Analyse wird vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung eine Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Methode auf Basis des Propensity Scores angewendet. Als Sensitivitätsanalysen werden überdies ein nicht adjustierter Vergleich per univariatem Regressionsmodell, ein multivariates Regressionsmodell unter Verwendung der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Confounder als Kovariablen, ein Propensity Score-Matching sowie eine IPTW-Complete-Cases-Analyse vorgelegt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer u.a. eine Neuberechnung des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt. Als primäre Analyse wird in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nunmehr das Propensity Score-Matching herangezogen. Zudem werden in der Stellungnahme weitere Informationen zum Einfluss der nicht berücksichtigten potenziellen Confounder auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs vorgelegt.

##### *Vorher-nachher-Vergleiche der Studie CA209-142 (Kohorte 2)*

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität führte der pharmazeutische Unternehmer vorher-nachher-Vergleiche mit Daten aus der CA209-142 (Kohorte 2) durch.

Die Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in der Studie CA209-142 anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gesundheitszustand wird mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erfasst.

##### *Vergleich mit einzelnen Armen von randomisierten kontrollierten Studien*

Für Aussagen zu den Nebenwirkungen wurde im Dossier für die Nutzenbewertung für 4 verschiedene Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf frei verfügbare Studiendaten zurückgegriffen und diese Ergebnisse wurden den Ergebnissen zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus der Studie CA209-142 (Kohorte 2) gegenübergestellt. Bei den gewählten 4 verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich laut dem pharmazeutischen Unternehmer um die 4 häufigsten Therapien, die bei den Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank eingesetzt wurden (Gesamtanteil: 39,7 %).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zudem weiter deskriptive Vergleiche zu den unerwünschten Ereignissen zu weiteren Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Hierfür wurden der



Propensity-Score-Matching-Population des im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Vergleichs CA209-6EP frei verfügbare Studiendaten gegenübergestellt.

### Bewertung

Es liegt keine randomisierte kontrollierte Studie für den Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Da es sich bei der pivotalen Studie CA209-142 um eine nicht kontrollierte Studie handelt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Bewertung des Zusatznutzens ein Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien in Form der Studie CA209-6EP (Kohorte 2 der Studie CA209-142 vs. Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank), ein vorher-nachher-Vergleich der Studie CA209-142 und ein Vergleich der Daten der Studie CA209-142 mit einzelnen Armen von randomisierten kontrollierten Studie vorgenommen.

#### *CA209-6EP*

Insbesondere aufgrund von relevanten Unsicherheiten, die sich aus der Identifizierung, Vollständigkeit und Adjustierung der Confounder ergeben, sind die im Dossier für die Studie CA209-6EP vorgelegten Auswertungen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab geeignet:

Demnach ist die Informationsbeschaffung zur Suche nach Confoundern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Ergebnisse sicherzustellen, u.a. da Beobachtungsstudien als wichtige Quelle für die Identifizierung von Confoundern potenziell nicht berücksichtigt wurden. Ferner ist die Auswahl der relevanten Confounder nicht adäquat. So ist unklar, warum potenzielle Confounder, die in weniger als 3 vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Publikationen genannt werden, nicht berücksichtigt werden. Auch ergeben sich aus der Nichtberücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer als relevant identifizierten Confounder „Anzahl der metastatischen Stellen / Organe“, „primäre Tumorsektion“ sowie „Region“ relevante Unsicherheiten in Hinblick auf die Ergebnissicherheit und die beobachteten Effekte des Endpunkts Gesamtüberleben der Studie CA209-6EP.

In der im Dossier für die Nutzenbewertung primär herangezogenen IPTW-Analyse wird nach Propensity Scores gewichtet. Die Propensity Scores beruhen auf den vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten Confoundern. Da die Voraussetzung einer ausreichenden Überlappung für die Anwendung der Methode, gemessen am Propensity Score der gegenübergestellten Kohorten (Kohorte 2 der Studie CA209-142 und der Flatiron-Kohorte), nicht erfüllt ist, sind die Ergebnisse dieser Analyse nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab geeignet. Dies gilt gleichermaßen für die IPTW-Complete-Cases-Analyse. Die nicht adjustierten Berechnungen sind aufgrund der vorliegenden Situation einer nicht randomisierten Studie nicht dazu geeignet, eine Aussage abzuleiten. Bezüglich des Propensity Score-Matchings fehlten im Dossier Angaben zu den Patientencharakteristika und den eingesetzten Therapien im Vergleichsarm.

Zusätzlich zu den relevanten Unsicherheiten, die sich aus der Identifizierung, Vollständigkeit und Adjustierung der Confounder ergeben, verbleiben weitere Unsicherheiten.

Diese ergeben sich zum einen aus Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Nivolumab-Studie, die nicht auf die Flatiron-Kohorte angewandt wurden. So wurden in die Studie CA209-142 nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen Nebenwirkungen einer vorherigen Therapie bis auf wenige Ausnahmen vollständig zurückgegangen sein mussten. Dieses Kriterium wurde für die Flatiron-Health-Datenbank nicht angewendet. Im Ergebnis haben 100 % der Patientinnen und Patienten in der Flatiron-Kohorte den Wechsel von der letzten Vortherapie auf die zweckmäßige Vergleichstherapie innerhalb von drei Monaten vollzogen.

In der Kohorte 2 der Studie CA209-142 trifft dies nur auf 50 % der Patientinnen und Patienten zu. Im Ergebnis besteht ein relevanter Selektionsunterschied.

Darüber hinaus erhielten 26,7 % der Patientinnen und Patienten der Flatiron-Kohorte eine von der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichende Therapieoption.

Insgesamt sind die im Dossier für die Studie CA209-6EP vorgelegten Auswertungen daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab geeignet.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Neuberechnung des indirekten Vergleichs unter Berücksichtigung der ausschließlich von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieoptionen vorgelegt und als primäre Analyse das Propensity Score-Matching herangezogen. Auch wurden in der Stellungnahme weitere Informationen zum Einfluss der nicht berücksichtigten potenziellen Confounder auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs vorgelegt.

Auch unter Berücksichtigung der mit der Stellungnahme nachgereichten Informationen und Auswertungen verbleiben relevante Unsicherheiten.

Demnach ist auch die mit der Stellungnahme vorlegte Suchstrategie nicht geeignet, eine adäquate Identifizierung und Vollständigkeit der Confounder zu gewährleisten. So konnten zwar auf der Grundlage der initialen Literaturrecherche im Rahmen einer für die Stellungnahme vorgenommen zweiten Sichtung vier weitere Literaturquellen/Studien identifiziert werden. Jedoch war die ursprüngliche Recherchestrategie nicht darauf ausgelegt, Beobachtungsstudien zu identifizieren, womit auch die in der Stellungnahme vorgelegte Recherche ungeeignet ist.

Darüber hinaus sind die in der Stellungnahme eingereichten Auswertungen und Darstellungen nicht dazu geeignet, die Nichtberücksichtigung (potenzieller) Confounder zu legitimieren. Insbesondere sind die Kausalgraphen weder literaturgestützt noch sind die in den Kausalgraphen hergestellten Zusammenhänge zwischen einzelnen (potenziellen) Confoundern plausibel. Vom pharmazeutischen Unternehmer werden folglich Confounder identifiziert, diese sind zum Teil jedoch nicht vom Datensatz umfasst bzw. werden nicht berücksichtigt (Merkmal Region).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Sensitivitätsanalysen zur Abschätzung des Einflusses der nicht berücksichtigten Confounder auf den beobachteten Effekt stützen eine Verstärkung des Effektes bis hin zu einer Effekturnkehr.

In der Gesamtbetrachtung verbleiben, auch unter Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen und Auswertungen, relevante, multifaktorielle Unsicherheiten. Diese betreffen insbesondere die Identifizierung und Vollständigkeit der Confounder sowie die Konsequenzen aus der Nichtberücksichtigung von identifizierten Confounder. Die für die Studie CA209-6EP vorgelegten Auswertungen sind daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab geeignet.

#### *Vorher-nachher-Vergleiche der Studie CA209-142 (Kohorte 2)*

Die Ergebnisse der vorher-nachher-Vergleiche der Studie CA209-142 (Kohorte 2) sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

### *Vergleich mit einzelnen Armen von RCTs*

Die mit dem deskriptiven Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien einhergehenden großen Unsicherheiten, bei gleichzeitig fehlenden großer Effekten, erlauben es nicht, eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen vorzunehmen. Auch eine Vergleichbarkeit der Therapien hinsichtlich der Nebenwirkungen im Sinne einer Äquivalenz lässt sich auf dieser Datenbasis nicht ableiten. Insgesamt ist der deskriptive Vergleich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab geeignet.

### Fazit

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie nicht belegt ist.

#### **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 zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan + Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)

- Encorafenib + Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation)

bestimmt.

Basis der Nutzenbewertung ist die pivotale, nicht kontrollierte Studie CA209-142. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde ein Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien (Studie CA209-6EP) anhand von verschiedenen Methoden vorgelegt. Für die Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde ein vorher-nachher-Vergleichen der Daten der Studie CA209-142 und für die Nebenwirkungen ein deskriptiver Vergleich der Daten der Studie CA209-142 mit einzelnen Armen von randomisierten kontrollierten Studien vorgelegt.

Insgesamt sind die Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nicht belegt ist.

## **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 überwiegend nachvollziehbar.

Maßgebliche Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass die Anteilswerte für die Progression ins Stadium IV abweichen können, die zugrunde gelegten Daten teilweise eine eingeschränkte Aktualität aufweisen und / oder auf abweichenden Populationen basieren und für die Berechnung generell – statt nur für die untere Grenze – auf Patientinnen und Patienten mit Initiierung der 2. Therapielinie eingeschränkt wird.

## **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: 6. Januar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](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 mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Nivolumab sollte das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

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. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2022).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

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/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße 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>2</sup>

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Initiale Behandlung				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Folgebehandlung				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1	1	20,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab				

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>FOLFOX 4</b>				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
Folinsäure	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage- Zyklus	12	2	24
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage- Zyklus	12	2	24
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
<b>FOLFOX 6</b>				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	12	1	12
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab <sup>3</sup>				
<b>FOLFIRI</b>				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Aflibercept	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1

<sup>3</sup> Angesichts verschiedener FOLFIRI-Protokolle werden exemplarisch die Angaben aus der Fachinformation Cyramza® (Ramucirumab), Stand August 2020, Zaltrap® (Aflibercept), Stand November 2020 und Peeters et al. 2010 (DOI: [10.1200/JCO.2009.27.6055](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6055)) verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Ramucirumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab				
5-Fluorouracil (de Gramont)				
Folinsäure	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 + 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Capecitabin ± Bevacizumab				
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab				
CAPOX				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8	1	8
Capecitabin	2 x an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus	8	14	112
ggf. zzgl. Bevacizumab				
Bevacizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Irinotecan ± Cetuximab				
Irinotecan	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
ggf. zzgl. Cetuximab				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Trifluridin/Tipiracil				
Trifluridin/ Tipiracil	2 x täglich an Tag 1-5 und 8-12 eines 28-Tage-Zyklus	13	10	130
Cetuximab				
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Panitumumab				
Panitumumab	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Encorafenib + Cetuximab				
Encorafenib	1 x täglich	365	1	365
Cetuximab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Initiale Behandlung					
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	4	8 x 100 mg + 4 x 40 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 50 mg	4	8 x 50 mg
Folgebehandlung					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	20,1	40,2 x 100 mg + 20,1 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup>	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg



Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Folinsäure	200 mg/m <sup>2</sup>	380 mg	1 x 500 mg	24	24 x 500 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1 000 mg	24	72 x 1 000 mg
	600 mg/m <sup>2</sup>	1.140 mg	2 x 1 000 mg		
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG - 10 mg/kg KG	385 mg - 770 mg	1 x 400 mg - 2 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg - 52,2 x 400 mg
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup>	161,5 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
Folinsäure	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 800 mg	12	12 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1 000 mg	12	72 x 1 000 mg
	2 400 mg/m <sup>2</sup>	4 560 mg	5 x 1 000 mg		
FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) +/- Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
FOLFIRI					
Irinotecan	180 mg/m <sup>2</sup>	342 mg	1 x 300 mg + 2 x 40 mg	26,1	26,1 x 300 mg + 52,2 x 40 mg
Folinsäure	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1 000 mg	26,1	156,6 x 1 000 mg
	2 400 mg/m <sup>2</sup>	4 560 mg	5 x 1 000 mg		
ggf. zzgl. Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Aflibercept	4 mg/kg	308 mg	2 x 200 mg	26,1	52,2 x 200 mg
Ramucirumab	8 mg/kg	616 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	26,1	26,1 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m <sup>2</sup> KOF	760 mg	1 x 500 mg +  3 x 100 mg	1	52,1 x 500 mg +  3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m <sup>2</sup>	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg +	26,1	26,1 x 400 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 100 mg		26,1 x 100 mg
5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab					
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folinsäure	200 mg/m <sup>2</sup>	380 mg	1 x 500 mg	52,2	52,2 x 500 mg
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	760 mg	1 x 1 000 mg	52,2	156,6 x 1 000 mg
	600 mg/m <sup>2</sup>	1.140 mg	2 x 1 000 mg		
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	5 mg/kg KG	385 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Capecitabin ± Bevacizumab					
Capecitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> = 2.375 mg	4600 mg	8 x 500 mg + 2 x 300 mg	243,6	1 948,8 x 500 mg + 487,2 x 300 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	7,5 mg/kg KG	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 400 mg + 34,8 x 100 mg
CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab					
CAPOX					
Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup>	247 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	8	8 x 200 mg + 8 x 50 mg
Capecitabin	1.000 mg/m <sup>2</sup> = 1.900 mg	3.800 mg	8 x 500 mg	112	896 x 500 mg
ggf. zzgl. Bevacizumab					
Bevacizumab	7,5 mg/kg KG	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 400 mg + 34,8 x 100 mg
Irinotecan +/- Cetuximab					
Irinotecan	350 mg/m <sup>2</sup>	665 mg	1 x 500 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 500 mg + 34,8 x 100 mg
ggf. zzgl. Cetuximab					
Cetuximab		760 mg	1 x 500 mg +	1	52,1 x 500 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m <sup>2</sup> KOF		3 x 100 mg		3 x 100 mg
	ab Woche 2:	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Trifluridin/Tipiracil					
Trifluridin/Tipiracil	35 mg/m <sup>2</sup>	65 mg	6 x 15 mg + 2 x 20 mg	130	780 x 15 mg + 260 x 20 mg
Cetuximab					
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m <sup>2</sup> KOF	760 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	52,1 x 500 mg + 3 x 100 mg
	ab Woche 2:	475 mg	1 x 500 mg	51,1	
Panitumumab					
Panitumumab	6 mg/kg KG	462 mg	1 x 400 mg + 1 x 100 mg	26,1	26,1 x 400 mg + 26,1 x 100 mg
Encorafenib + Cetuximab					
Encorafenib	300 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1460 x 75 mg
Cetuximab	Initialdosis in Woche 1: 400 mg/m <sup>2</sup> KOF	760 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	52,1 x 500 mg + 3 x 100 mg
	ab Woche 2: 250 mg/m <sup>2</sup> KOF	475 mg	1 x 500 mg	51,1	

#### 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 344,47 €	1,77 €	73,81 €	1 268,89 €
Nivolumab 40 mg	1 IFK	544,56 €	1,77 €	29,53 €	513,26 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 849,30 €	1,77 €	216,54 €	3 630,99 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,98 €	1,77 €	21,35 €	373,86 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,30 €	1,77 €	85,42 €	1 466,11 €
Capecitabin 300 mg <sup>4</sup>	30 FTA	36,33 €	1,77 €	1,98 €	32,58 €
Capecitabin 500 mg <sup>4</sup>	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,11 €	138,93 €
Capecitabin 500 mg <sup>4</sup>	60 FTA	87,64 €	1,77 €	6,04 €	79,83 €
Cetuximab 500 mg	1 INF	1 499,64 €	1,77 €	82,40 €	1 415,47 €
Cetuximab 100 mg	1 INF	308,96 €	1,77 €	16,48 €	290,71 €
5-Fluorouracil 1000 mg <sup>4</sup>	5 ILO	37,41 €	1,77 €	2,07 €	33,57 €
5-Fluorouracil 1000 mg <sup>4</sup>	1 ILO	16,64 €	1,77 €	0,42 €	14,45 €
Folinsäure 500 mg <sup>4</sup>	10 IIL	1 934,13 €	1,77 €	153,10 €	1 779,26 €
Folinsäure 500 mg <sup>4</sup>	5 ILO	973,15 €	1,77 €	76,08 €	895,30 €
Folinsäure 500 mg <sup>4</sup>	1 ILO	200,93 €	1,77 €	15,00 €	184,16 €
Folinsäure 800 mg <sup>4</sup>	5 ILO	1 499,02 €	1,77 €	117,67 €	1 379,58 €
Folinsäure 800 mg <sup>4</sup>	1 ILO	304,62 €	1,77 €	23,20 €	279,65 €
Irinotecan 40 mg	1 IFK	85,56 €	1,77 €	9,41 €	74,38 €
Irinotecan 100 mg	1 IFK	196,36 €	1,77 €	8,78 €	185,81 €
Irinotecan 300 mg	1 IFK	573,90 €	1,77 €	71,20 €	500,93 €
Irinotecan 500 mg	1 IFK	940,09 €	1,77 €	44,08 €	894,24 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	399,29 €	1,77 €	18,41 €	379,11 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	628,26 €	1,77 €	29,28 €	597,21 €

<sup>4</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	164,89 €	1,77 €	7,29 €	155,83 €
Panitumumab 400 mg	1 IFK	2 578,98 €	1,77 €	144,00 €	2 433,21 €
Panitumumab 100 mg	1 IFK	661,46 €	1,77 €	36,00 €	623,69 €
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2 141,31 €	1,77 €	119,00 €	2 020,54 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	441,14 €	1,77 €	23,80 €	415,57 €
Aflibercept 200 mg	1 IFK	769,87 €	1,77 €	0,00 €	768,10 €
Tipiracil / Trifluridin 15 mg	60 FTA	2 348,73 €	1,77 €	0,00 €	2 346,96 €
Tipiracil / Trifluridin 20 mg	60 FTA	3 112,42 €	1,77 €	0,00 €	3 110,65 €
Encorafenib 75 mg	168 HKP	6 235,15 €	1,77 €	0,00 €	6 233,38 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022

#### 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.

Laut Fachinformation zu Cetuximab (Erbix) müssen die Patienten vor der ersten Infusion mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

#### 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 25. August 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 21. Juli 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 22. 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 28. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Dezember 2021 statt.

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 11. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Dezember 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Dezember 2021 5. Januar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken