

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: Karzinom des
Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs,
vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie)

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	8
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

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 28. Juli 2021 hat Opdivo die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. August 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 (adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation

Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.02.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie; adjuvante Behandlung

- Beobachtendes Abwarten

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.

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

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 adjuvanten Behandlung des Karzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs stehen keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im geplanten Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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.

Für Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie gibt es keine zugelassenen Arzneimittel und auch keine Empfehlungen der Leitlinien für eine weitere medikamentöse oder nicht medikamentöse adjuvante Behandlung. Dies trifft histologieunabhängig sowohl auf Plattenepithelkarzinome als auch auf Adenokarzinome zu. Da die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, beschränken sich die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien auf die symptomorientierte Nachsorge mit den Zielen, u.a. die Lebensqualität beeinflussende Funktionsstörungen zu erfassen und Rezidive frühzeitig zu diagnostizieren.

Auch die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in ihrer schriftlichen Äußerung zum vorliegenden Verfahren fest, dass eine adjuvante Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einem resezierten Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs nach vorangegangener neoadjuvanter Chemoradiotherapie nicht zum Behandlungsstandard gehört. Es wird weiter ausgeführt, dass die Nachsorge in der Regel symptomorientiert erfolgt und Funktionsstörungen entdeckt, der Ernährungszustand überprüft und die Notwendigkeit einer psychosozialen Unterstützung evaluiert werden sollen. Laut den Fachgesellschaften wird in großen Zentren eine strukturierte Nachsorge durchgeführt, um Rezidive frühzeitig zu erkennen.

Insgesamt hat der G-BA daher das „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 wie folgt bewertet:

Für die adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie CA209-577 vorgelegt.

CA209-577 ist eine noch laufende, parallele, doppel-blinde, randomisierte kontrollierte Phase III-Studie, in der Nivolumab mit Placebo verglichen wird.

Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

In die multizentrische, internationale Studie wurden Erwachsene mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium II oder III (Klassifikation nach der 7. Edition des American Joint Committee on Cancer) bei Erstdiagnose eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten mit einer neoadjuvanten platinbasierten Chemoradiotherapie mit anschließender Resektion abgeschlossen haben und es musste eine R0-Resektion mit pathologischer Resterkrankung (\geq ypT1 oder \geq ypN1) vorliegen.

Die Patientinnen und Patienten mussten zudem in einem guten Allgemeinzustand, mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und einen krankheitsfreien Status aufweisen.

Die 794 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden, stratifiziert nach dem PD-L1-Status (\geq 1 % vs. $<$ 1 % oder unbestimmt / nicht auswertbar), dem pathologischen Lymphknoten-Status (\geq ypN1 vs. ypN0) und der Histologie (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom), 2:1 in den Nivolumab-Arm (N=532) und Placebo-Arm (N=262) randomisiert.

Neben dem primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Endpunkte Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben der von der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) geforderte Datenschnitt vom 18. Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der laut Studienprotokoll geplante 1. Datenschnitt vom 3. Juli 2020 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten zum Gesamtüberleben vor.

Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass die erste Interimsanalyse (Datenschnitt 3. Juli 2020) für das Gesamtüberleben an die Interimsanalyse für den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) gekoppelt und vom Erreichen der geplanten Ereigniszahl des DFS abhängig war. Da zur ersten Interimsanalyse als auch zum von EMA geforderten Datenschnitt (18. Februar 2021) die geplanten Ereigniszahlen und das

vorgegebene Signifikanzniveau nicht erreicht wurden, wurden die Daten zum Gesamtüberleben für den pharmazeutischen Unternehmer nicht entblindet.

Laut Aussagen des IQWiG ist die nicht erfolgte Entblindung der Daten zum Gesamtüberleben nicht vollständig nachvollziehbar, da in die Rezidivrate auch das Ereignis „Tod ohne Rezidiv“ eingeht, wofür entblindete Daten pro Behandlungsarm vorliegen.

Das Vorgehen seitens des pharmazeutischen Unternehmers wird daher kritisch gesehen. Daten zum Gesamtüberleben werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in der hier vorliegenden Therapiesituation als besonders relevant erachtet. Eine Bewertung des Endpunktes aufgrund des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers ist jedoch nicht möglich.

Morbidität

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt DFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:

- Lokalrezidiv
- Regionäres Rezidiv
- Fernmetastasen
- Tod ohne Rezidiv

Rezidive (Ereignisrate)

Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine Verbesserung im therapielevanten Nutzen beurteilt. Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnittes war bei 50,4 % der Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm und bei 65,3 % der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm ein Rezidiv aufgetreten. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS.

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten positiven Effekt für Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, der als eine klinische Verbesserung bewertet wird.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Rezidiven wird ein positiver Effekt von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um jeweils ≥ 7 , ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Es zeigt sich für keine der vorgelegten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist nicht belegt.

Lebensqualität

FACT-E

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-577 mittels des Fragebogens FACT-E erhoben. Da im Überlebens-Follow-Up jedoch nur der FACT-G7 und die ECS, aber nicht mehr der vollständige FACT-E, erhoben wurde, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Responderanalysen des FACT-E Gesamtscore, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 Punkte, herangezogen.

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunktkategorie Lebensqualität (EQ-5D-VAS) ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 100 Tage nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie CA209-577 haben im Interventionsarm 96,1 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis erfahren, im Vergleichsarm waren es 92,7 % der Patientinnen und Patienten. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab.

Spezifische UE

Es zeigen sich für Nivolumab statistisch signifikante Nachteile hinsichtlich der spezifischen UE. Im Detail liegen Nachteile hinsichtlich der Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) vor. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend lässt sich wegen des negativen Effektes bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil für die Behandlung mit Nivolumab feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Nivolumab vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab liegen aus der Studie CA209-577 Ergebnisse im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zur Morbidität (Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

Für die Endpunktkategorie Mortalität wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten aus der Studie CA209-577 vorgelegt. Daten zum Gesamtüberleben werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in der hier vorliegenden Therapiesituation jedoch als besonders relevant angesehen. Aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüber-

leben verbleiben aufgrund eines möglichen nachteiligen Effektes von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten Unsicherheiten.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem krankheitsfreien Überleben statistisch signifikante Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden grundsätzlich kurativen Therapieanspruches patientenrelevant.

Ein Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist nicht belegt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, beurteilt mit dem FACT-E Gesamtscore, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Bei den Nebenwirkungen wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE ein Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Im Detail zeigen sich zudem Nachteile für Nivolumab bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen sind somit insgesamt nachteilige Effekte von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung steht dem positiven Effekt bei den Rezidiven ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen stellt den positiven Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven insgesamt nicht infrage. Aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben und den sich hieraus ergebenden Unsicherheiten, lässt sich der Zusatznutzen von Nivolumab jedoch nicht quantifizieren.

In der Gesamtbewertung wird daher für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In der Studie CA209-577 wurde Nivolumab in einem randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Vergleich mit Placebo verglichen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Rezidive als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Nivolumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Aufgrund der fehlenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist die Aussagekraft limitiert und es verbleiben Unsicherheiten.

Da weitere klinische Daten aus der Studie CA209-577 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sind, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab nach Fristablauf sind im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie CA209-577 bis zum 1. Oktober 2024 vorzulegen. Bis zum Zeitpunkt des Befristungsablaufs sollen die Daten des finalen Datenschnitts nach dem Eintreten von 460 Ereignissen beim Gesamtüberleben vorgelegt werden. Sofern die finalen Daten zum Zeitpunkt des Befristungsablaufes noch nicht zur Verfügung stehen, sind dem G-BA die Daten einer aktuellen Interimsanalyse, die nicht älter als 6 Monate ist, zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie CA209-577 vorzulegen.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2024 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Nivolumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 Verfo). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 Verfo) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab liegen aus der Studie CA209-577 Daten zur Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

Für die Endpunkt Gesamtüberleben wurden keine Daten vorgelegt. Diese werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens in der hier vorliegenden Therapiesituation jedoch als besonders relevant erachtet.

Für die Endpunkte Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigen sich für Nivolumab statistisch signifikante Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden grundsätzlich kurativen Therapieanspruches patientenrelevant.

Ein Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und für die Lebensqualität (FACT-E Gesamtscore) ist nicht belegt.

Bei den Nebenwirkungen sind hinsichtlich des Endpunkts Abbruch wegen UE und im Detail bei den spezifischen UE Nachteile von Nivolumab festzustellen. Keine Unterschiede zeigen sich

für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4). In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich somit insgesamt nachteilige Effekte von Nivolumab.

In der Gesamtbetrachtung steht dem positiven Effekt bei den Rezidiven ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen stellt den positiven Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven insgesamt nicht infrage. Aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben und den sich hieraus ergebenden Unsicherheiten, lässt sich der Zusatznutzen von Nivolumab jedoch nicht quantifizieren.

In der Gesamtbewertung wird daher für Nivolumab ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzial bei den Endpunkten Rezidive und Therapieabbrüche wird für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. Oktober 2024 befristet.

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

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

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet. So ist unsicher, inwieweit die Anteilswerte zur neoadjuvanten Chemoradiotherapie und Resektion abweichen, wenn auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, zu denen bisher keine Angaben zur Behandlung vorliegen und inwieweit sie für das Jahr 2021 gegenüber dem Jahr 2018 abweichen. Ferner enthält die Spanne eine unbekannt Anzahl an Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

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: 2. Februar 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen 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. 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. Februar 2022).

Behandlungsdauer:

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

Die Anwendung von Nivolumab als adjuvante Behandlung ist auf 12 Monate begrenzt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab				
Initiale Behandlung (Woche 1-16)	1 x pro 14-Tage- Zyklus	8,0	1	8,0
	oder			
	1 x pro 28-Tage- Zyklus	4,0	1	4,0
Folgebehandlung (ab Woche 17)	1 x pro 28-Tage- Zyklus	9,0	1	9,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient / Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab					
Initiale Behandlung (Woche 1-16)	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	8,0	16,0 x 120 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	4,0	16,0 x 120 mg
Folgebehandlung (ab Woche 17)	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	9,0	36,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

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 § 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,93 €	1,77 €	85,05 €	1 460,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 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.

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. August 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. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 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 10. Januar 2022 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 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	19. Januar 2022 2. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken