

# 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: Adenokarzinom des  
Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des  
Ösophagus, CPS  $\geq$  5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit  
fluoropyrimidin- und platinbasierter  
Kombinationschemotherapie)

Vom 19. Mai 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 .....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	13
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung 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>27</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>27</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 5. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 19. Oktober 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 16. November 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 (OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und

platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 5$ ) exprimieren) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 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 der vom IQWiG erstellten Addenda 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 fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 5$ ) exprimieren.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq 5$ ); Erstlinientherapie

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin):

- 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.

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

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

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

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Nivolumab die Wirkstoffe Tegafur / Gimeracil / Oteracil, Capecitabin, Cisplatin, 5-Fluorouracil, Folinsäure, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Docetaxel und Pembrolizumab zugelassen.
- Für Oxaliplatin besteht trotz umfangreicher klinischer Daten keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet, jedoch ist der Wirkstoff über andere Wirkstoffe (z.B. Capecitabin, 5-Fluorouracil) als Kombinationstherapie zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
  - Pembrolizumab: Beschluss vom 5. Mai 2022
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse 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.

Gemäß aktuellen Leitlinien und schriftlicher Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ist für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit negativem HER2-Status mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Doublet- oder Triplet-Chemotherapie angezeigt. Bei der Auswahl der Therapieregime sind Allgemeinzustand, Alter, Begleiterkrankungen und Komorbidität zu berücksichtigen. Ist eine Docetaxel-basierte Dreifachkombination indiziert, sollten aufgrund der geringeren Toxizität modifizierte Schemata dem klassischen DCF-Regime vorgezogen werden.

In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapien genannt<sup>2,3,4,5</sup>:

- S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin
- 5-Fluorouracil (FU) + Cisplatin
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure [FLO und FOLFOX]
- Capecitabin + Cisplatin [XP]
- Capecitabin + Oxaliplatin
- infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF]
- Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX]
- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX]
- Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF]
- Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF]
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin
- infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime)

Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung sind das Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus als eine histologische Entität zu betrachten. Vor diesem Hintergrund wird auch in der Versorgungspraxis hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens im Rahmen der systemischen Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nicht zwischen den genannten Lokalisationen unterschieden.

Insgesamt stehen mit den benannten Behandlungsoptionen mehrere Therapieoptionen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen HER2-negativen Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus zur Verfügung. Eine Zulassung zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens weisen jedoch nur die Wirkstoffe 5-

---

<sup>2</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2019. Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie. Langversion 2.0

<sup>3</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2021. Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie. Langversion 3.0

<sup>4</sup> Alberta Health Services, 2020. Gastric cancer, Version 5.

<sup>5</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018. Oesophago-gastric cancer – Assessment and management in adults.

Fluorouracil, Capecitabin, Docetaxel, Epirubicin, Folinsäure und Tegafur / Gimeracil / Oteracil auf. Für Cisplatin und Oxaliplatin besteht trotz umfangreicher klinischer Daten keine Zulassung für das Magenkarzinom, jedoch sind die Wirkstoffe über andere Wirkstoffe (z.B. Capecitabin, Docetaxel) als Kombinationstherapie zugelassen. Der Wirkstoff Docetaxel ist für die Behandlung von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs zugelassen. Für die Behandlung des Adenokarzinoms des Ösophagus sind die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Cisplatin sowie Folinsäure zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden die in den Leitlinien genannten, obenstehend aufgelisteten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet. Diese Wirkstoffkombinationen sind für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen geeignet. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen 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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist zudem Pembrolizumab in der Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen. In der Nutzenbewertung konnte für die Patientengruppe der Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$ ) im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe kein Zusatznutzen festgestellt werden. Bei Pembrolizumab in der Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter handelt es sich um eine noch recht neue Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird diese Behandlungsoption derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq 5$ ); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet:

- S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin,
- 5-Fluorouracil + Cisplatin,
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX),
- Capecitabin + Cisplatin [XP],
- Capecitabin + Oxaliplatin,
- infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF],
- Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX],
- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX],
- Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF],
- Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF],
- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin,
- infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime).

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  5); Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin):

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure  
*oder*
- Cisplatin in Kombination mit Capecitabin  
*oder*
- Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure  
*oder*
- Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin  
*oder*
- 5-Fluorouracil +/- Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten dargelegt, dass eine Subgruppenbildung in der vorliegenden Indikation nicht sinnvoll sei, da es sich bei Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des Ösophagus um eine histologische Entität handle und die Prognose unabhängig von der Tumorlokalisationen für die betroffenen Patientinnen und

Patienten vergleichbar sei. In der Versorgungspraxis werde bei der systemischen Behandlung nicht zwischen den Lokalisationen unterschieden.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und Experten im vorliegenden Verfahren werden die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des Ösophagus zu einer Patientenpopulation zusammengefasst.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CheckMate 649 vorgelegt, in der Nivolumab in Kombination mit FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin), mit FOLFOX oder XELOX verglichen wird.

In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit inoperablen, (lokal) fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des distalen Ösophagus die noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, sein. Patientinnen und Patienten, bei denen ein positiver HER2-Status ihres Tumors bekannt war, waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. In die Studie eingeschlossen war auch ein Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen der HER2-Status ihres Tumors bei Aufnahme in die Studie unbekannt bzw. nicht berichtet war.

Insgesamt wurden in die beiden relevanten Studienarme 1581 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Expression CPS  $\geq$  5 umfasst insgesamt 955 Patientinnen und Patienten, wovon 473 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX) und 482 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (FOLFOX oder XELOX) behandelt wurden.

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Für die Behandlung mit den Chemotherapieregimen FOLFOX und XELOX werden in den entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zur Dosierung für diese Therapieregime gemacht. Die in der Studie CheckMate 649 angewandten



Chemotherapieregime mit den in der Studie eingesetzten Dosierungen werden jedoch gemäß aktuellen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen.

Die Entscheidung über die Wahl des Chemotherapieregimes (FOLFOX oder XELOX) wurde von den Prüferinnen und Prüfern vor der Randomisierung festgelegt.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, dem Abbruch der Behandlung oder bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten. Die maximale Behandlungsdauer gilt für Nivolumab, das auch nach Krankheitsprogression bis zum Verlust des klinischen Nutzens weitergegeben werden konnte, sofern die Patientin oder der Patient die Behandlung vertrug. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 175 Studienzentren in 29 Ländern in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung waren 3 Datenschnitte der noch laufenden Studie CheckMate 649 verfügbar:

- 1. Datenschnitt vom 27.05.2020 mit Database Lock (DBL) am 10.07.2020 (a priori geplant)
- 2. Datenschnitt vom 04.01.2021 mit DBL am 16.02.2021 (angefordert von der European Medicines Agency (EMA))
- 3. Datenschnitt vom 27.05.2021 mit DBL am 08.07.2021 (a priori geplant).

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier zum aktuellen 3. Datenschnitt Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben, jedoch keine Auswertungen zu den übrigen Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, vorgelegt. Für diese Endpunkte legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum 1 Jahr früheren 1. Datenschnitt vor. Sein Vorgehen begründet der pharmazeutische Unternehmer im Dossier damit, dass der 1. Datenschnitt für diese Endpunkte der relevante Datenschnitt sei, da die Behandlung zum 1. Datenschnitt für 91 % der Patienten bereits beendet war und unter Berücksichtigung der Erhebung und Auswertung dieser Endpunkte zu einem späteren Zeitpunkt kein wesentlicher Informationsgewinn zu erwarten sei.

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass vor diesem Hintergrund die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse als inhaltlich unvollständig zu bewerten sind. Aus den im Dossier vorliegenden Angaben geht hervor, dass zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts je nach Behandlungsarm noch 17 bis 31 % der Patientinnen und Patienten unter Beobachtung waren, sodass für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen zum 3. Datenschnitt noch Daten in relevantem Umfang hinzukommen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum 3. Datenschnitt für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen nachgereicht.

Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts unter Einbeziehung der vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Auswertungen herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie CheckMate 649 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich für die relevante Teilpopulation (PD-L1-positiv-Population) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Verlängerung der Überlebenszeit bewertet wird.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS ist in der Studie CheckMate 649 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression nach RECIST-Kriterien Version 1.1 oder Tod jeglicher Ursache.

Unter Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX war das PFS für die relevante Teilpopulation (PD-L1-positiv-Population) im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

#### *Symptomatik*

Daten zur Krankheitssymptomatik wurden in der Studie CheckMate 649 nicht erhoben.

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

Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie CheckMate 649 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Erhebung sollte in der Studie bis zum Tod erfolgen.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für diesen Endpunkt Responderanalysen der Zeit bis zur vom ihm sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ vor. Diese war dabei definiert als eine Abnahme des entsprechenden Scores um mindestens das Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung oberhalb des Responsekriteriums (unter anderem 15 % der Skalenspannweite) in einer der folgenden Erhebungen. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen von Sensitivitätsanalysen stetige Analysen zur Veränderung seit Studienbeginn vor.

Da aus den Angaben zu den Rückläufen sichtbar wird, dass die entsprechenden Anteile nach Behandlungsende mit der Studienmedikation in beiden Armen jedoch deutlich geringer werden und die Angaben zu den Rückläufen lediglich getrennt für den Zeitraum unter Behandlung und den Zeitraum nach Behandlung vorliegen, kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die vorgelegten Responderanalysen der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ adäquat sind. Vor diesem Hintergrund werden die Analysen zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Da im Rahmen der stetigen Analysen zur Veränderung seit Studienbeginn Erhebungen, die nach Behandlungsende erfolgten, nicht berücksichtigt wurden, werden diese Analysen ebenfalls nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CheckMate 649 mittels des FACT-Ga (Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric) erhoben. Dieser umfasst den FACT-G (FACT-General) und die Magenkarzinom-spezifische Subskala GaCS (FACT-Gastric Cancer Subscale).

Die geplante Nachbeobachtungsdauer für den FACT-Ga lag bei  $114 \pm 14$  Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Gemäß Dossierbewertung des IQWiG blieb auf Basis des Dossiers zur Nutzenbewertung und der Studienunterlagen unklar, ob der allgemeine Teil FACT-G nur während der Behandlung oder auch bis 114 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurde. Laut im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung bereitgestellten Informationen des pharmazeutischen Unternehmers wurde der FACT-G nur während der Behandlung erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zur Zeit bis zur von ihm sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ vor. In der Dossierbewertung des IQWiG wurde darauf hingewiesen, dass Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen oder bis zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig wären, da ohne weitere Informationen die Auswertungen zur Zeit bis zur „dauerhaften Verschlechterung“ nicht interpretierbar seien.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorgelegt. Diese werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts FACT-Ga (Gesamtscore) für die relevante Teilpopulation (PD-L1-positiv-Population) ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX. Für die Subskalen PWB, SWB, EWB sowie FWB zeigte

sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Subskala GaCS lagen keine Auswertungen über den Zeitraum vor, über den der Gesamtscore berechnet wurde.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In der Studie CheckMate 649 traten in beiden Behandlungsgruppen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die relevante Teilpopulation.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX.

#### *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

Für die spezifischen UE Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Erkrankungen des Immunsystems (SOC, UE), Amylase erhöht (PT, schwere UE) sowie Periphere Neuropathie (PT, schwere UE) lag für die relevante Teilpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX vor.

Zusammenfassend lässt sich wegen des negativen Effektes bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail Nachteile von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX vor.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX liegen Daten zur relevanten Teilpopulation aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CheckMate 649 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Daten zur Krankheitssymptomatik wurden in der Studie CheckMate 649 nicht erhoben.

Zum Gesundheitszustand liegen aus der Studie CheckMate 649 keine verwertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels FACT-Ga) zeigt sich ein Vorteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE liegt ein Nachteil von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE negative Effekte von Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX.

In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Zudem zeigen sich Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demgegenüber stehen Nachteile beim Endpunkt Abbruch wegen UE, sowie im Detail auch bei den spezifischen UE. Im Ergebnis wird für Nivolumab in Kombination mit FOLFOX oder XELOX im Vergleich zu FOLFOX oder XELOX ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie CheckMate 649 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist jedoch insgesamt endpunktübergreifend reduziert, da ein Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss einen unbekanntem bzw. nicht berichteten HER2-Status aufwies, woraus sich Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen ergeben.

Das Verzerrungspotential wird für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als hoch eingestuft, zum einen da ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten in der Auswertung unberücksichtigt blieb und zum anderen aufgrund der fehlenden Verblindung der Studie. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird ebenso aufgrund des offenen Studiendesigns ein erhöhtes Verzerrungspotential abgeleitet.

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

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

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

„OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 5$ ) exprimieren.“

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie CheckMate 649 vor, einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie in der Nivolumab in Kombination mit FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) gegen FOLFOX oder XELOX verglichen wird. Die Vergleichstherapie in der Studie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vor.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels FACT-Ga) zeigt sich ein signifikanter Vorteil.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE, sowie im Detail auch bei den spezifischen UE.

Relevante Unsicherheiten ergeben sich bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen, da ein Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss einen unbekanntem bzw. nicht berichteten HER2-Status aufwies. Zudem liegt ein hohes Verzerrungspotential für die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, weshalb die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

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

## **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 legt dem Beschluss die Angaben aus dem Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG zugrunde. Es ist zu berücksichtigen, dass hierbei von einer Unterschätzung auszugehen ist. Die resultiert zum einen aus einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die auf Grundlage der Verteilung von Patientinnen und Patienten auf verschiedene Therapieoptionen eine palliative Erstlinientherapie erhalten. Zum anderen blieben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden können.

## **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: 4. März 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 soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Magens, gastroösophagealen Übergangs oder Ösophagus erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie 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. 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. Mai 2022).

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 dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX 4)</i>				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 und 2 eines 14-Tage Zyklus	26,1	2	52,2
Folinsäure	1 x an Tag 1 und 2 eines 14-Tage Zyklus	26,1	2	52,2
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (mod. FOLFOX 6)</i>				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin + Oxaliplatin (XELOX)</i>				
Nivolumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>6</sup> :				
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>				
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 - 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure</i>				
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4

<sup>6</sup> Es werden die Kosten für die Wirkstoffe dargestellt, die für jeweils mindestens eine der vorliegenden Lokalisationen zugelassen sind. Die folgenden der dargestellten Arzneistoffkombinationen sind nur für die Behandlung von Magenkarzinomen zugelassen: Cisplatin + Capecitabin (XP), Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FOLFOX-4 und mod. FOLFOX-6), Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLO), Oxaliplatin + Capecitabin (XELOX), Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF), Docetaxel + Oxaliplatin + infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLOT), Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX), Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX), Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF), Epirubicin + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin.



<i>Cisplatin + Capecitabin (XP)</i>				
Cisplatin	1 x alle 21-Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
<i>Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FOLFOX-4)</i>				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 und 2 eines 14-Tage Zyklus	26,1	2	52,2
Folinsäure	1 x an Tag 1 und 2 eines 14-Tage Zyklus	26,1	2	52,2
<i>Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (mod. FOLFOX-6)</i>				
Oxaliplatin	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
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLO)</i>				
Oxaliplatin	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
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Oxaliplatin + Capecitabin (XELOX)</i>				
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
<i>Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF)</i>				

Docetaxel	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1 - 5 eines 21-Tage Zyklus	17,4	5	87
<i>Docetaxel + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLOT)</i>				
Docetaxel	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
Oxaliplatin	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
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX)</i>				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 <sup>7</sup>
<i>Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX)</i>				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 <sup>7</sup>

<sup>7</sup> Da auf das Jahr gesehen eine maximale Behandlungsdauer von 365 Tagen angenommen wird, wird die rechnerische Zahl von 365,4 Tagen abgerundet.

<i>Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF)</i>				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 <sup>7</sup>
<i>Epirubicin + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil</i>				
Epirubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x täglich pro 21-Tage Zyklus	17,4	21	365 <sup>7</sup>
<i>S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin</i>				
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)	2 x an Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21	273,0
Cisplatin	1 x pro 28-Tage-Zyklus für 6 Zyklen	6	1	6,0

### 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>8</sup>

<sup>8</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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					
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-4)</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
5-Fluorouracil	400 mg/ m <sup>2</sup> = 760 mg	760 mg	1 x 1 000 mg	52,2	52,2 x 1 000 mg
	600 mg/ m <sup>2</sup> = 1 140 mg	1 140 mg	1 x 2 500 mg		52,2 x 2 500 mg
Folinsäure	200 mg/ m <sup>2</sup> = 380 mg	380 mg	1 x 400 mg	52,2	52,2 x 400 mg
Oxaliplatin	85 mg/ m <sup>2</sup> = 161,5 mg	161,5 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (mod. FOLFOX-6)</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
5-Fluorouracil	400 mg/ m <sup>2</sup> = 760 mg	760 mg	1 x 1 000 mg	26,1	26,1 x 1 000 mg
	2 400 mg/ m <sup>2</sup> = 4 560 mg	4 560 mg	1 x 5000 mg		26,1 x 5000 mg
Folinsäure	400 mg/ m <sup>2</sup> = 760 mg	760 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
Oxaliplatin	85 mg/ m <sup>2</sup> = 161,5 mg	161,5 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin + Oxaliplatin (XELOX)</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Capecitabin	1 000 mg/ m <sup>2</sup> = 1 800 mg	3 600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1 461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Oxaliplatin	130 mg/ m <sup>2</sup> = 247 mg	247 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>9</sup> :					
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>					
5-Fluorouracil	800 mg/m <sup>2</sup> = 1 520 mg	1 520 mg	1 x 2 500 mg	87	87 x 2 500 mg
Cisplatin	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure</i>					
Cisplatin	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-Fluorouracil	800 mg/m <sup>2</sup> = 1 520 mg	1 520 mg	1 x 2 500 mg	87	87 x 2 500 mg
Folinsäure	400 mg/ m <sup>2</sup> = 760 mg	760 mg	1 x 800 mg	17,4	17,4 x 800 mg
<i>Cisplatin + Capecitabin (XP)</i>					
Cisplatin	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
Capecitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> = 1 800 mg	3 600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1 461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
<i>Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FOLFOX-4)</i>					
Oxaliplatin	85 mg/ m <sup>2</sup> = 161,5 mg	161,5 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
5-Fluorouracil	400 mg/ m <sup>2</sup> = 760 mg	760 mg	1 x 1 000 mg	52,2	52,2 x 1 000 mg
	600 mg/ m <sup>2</sup> = 1 140 mg	1 140 mg	1 x 2 500 mg		52,2 x 2 500 mg

<sup>9</sup> Es werden die Kosten für die Wirkstoffe dargestellt, die für jeweils mindestens eine der vorliegenden Lokalisationen zugelassen sind. Die folgenden der dargestellten Arzneistoffkombinationen sind nur für die Behandlung von Magenkarzinomen zugelassen: Cisplatin + Capecitabin (XP), Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FOLFOX-4 und mod. FOLFOX-6), Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLO), Oxaliplatin + Capecitabin (XELOX), Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF), Docetaxel + Oxaliplatin + infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLOT), Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX), Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX), Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF), Epirubicin + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin.

Folinsäure	200 mg/ m <sup>2</sup> = 380 mg	380 mg	1 x 400 mg	52,2	52,2 x 400 mg
<i>Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (mod. FOLFOX 6)</i>					
Oxaliplatin	85 mg/ m <sup>2</sup> = 161,5 mg	161,5 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
5-Fluorouracil	400 mg/ m <sup>2</sup> = 760 mg	760 mg	1 x 1 000 mg	26,1	26,1 x 1 000 mg
	2 400 mg/ m <sup>2</sup> = 4 560 mg	4 560 mg	1 x 5000 mg		26,1 x 5000 mg
Folinsäure	400 mg/ m <sup>2</sup> = 760 mg	760 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
<i>Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLO)</i>					
Oxaliplatin	85 mg/ m <sup>2</sup> = 161,5 mg	161,5 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
5-Fluorouracil	2 600 mg/ m <sup>2</sup> = 4940 mg	4940 mg	1 x 5000 mg	26,1	26,1 x 5000 mg
Folinsäure	200 mg/ m <sup>2</sup> = 380 mg	380 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
<i>Oxaliplatin + Capecitabin (XELOX)</i>					
Oxaliplatin	130 mg/ m <sup>2</sup> = 247 mg	247 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	1 000 mg/ m <sup>2</sup> = 1 800 mg	3 600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1 461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
<i>Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF)</i>					
Docetaxel	75 mg/ m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Cisplatin	75 mg/ m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
5-Fluorouracil	750 mg/m <sup>2</sup> = 1425 mg	1425 mg	1 x 2500 mg	87	87 x 2500 mg
<i>Docetaxel + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (FLOT)</i>					
Docetaxel	50 mg/ m <sup>2</sup> = 95 mg	95 mg	1 x 80 mg + 1 x 20 mg	26,1	26,1 x 80 mg + 26,1 x 20 mg
Oxaliplatin	85 mg/ m <sup>2</sup> = 161,5 mg	161,5 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg

5-Fluorouracil	2 600 mg/ m <sup>2</sup> = 4 940 mg	4 940 mg	1 x 5000 mg	26,1	26,1 x 5000 mg
Folinsäure	200 mg/ m <sup>2</sup> = 380 mg	380 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
<i>Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX)</i>					
Epirubicin	50 mg/ m <sup>2</sup> = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Cisplatin	60 mg/ m <sup>2</sup> = 114 mg	114 mg	1 x 100 mg + 2 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 34,8 x 10 mg
Capecitabin	625 mg/ m <sup>2</sup> = 1187,5 mg	2375 mg	4 x 500 mg + 4 x 150 mg	365	1460 x 500 mg + 1460 x 150 mg
<i>Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX)</i>					
Epirubicin	50 mg/ m <sup>2</sup> = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/ m <sup>2</sup> = 247 mg	247 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	625 mg/ m <sup>2</sup> = 1187,5 mg	2375 mg	4 x 500 mg + 4 x 150 mg	365	1460 x 500 mg + 1460 x 150 mg
<i>Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF)</i>					
Epirubicin	50 mg/ m <sup>2</sup> = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Cisplatin	60 mg/ m <sup>2</sup> = 114 mg	114 mg	1 x 100 mg + 2 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 34,8 x 10 mg
5-Fluorouracil	200 mg/m <sup>2</sup> = 380 mg	380 mg	1 x 500 mg	365	365 x 500 mg
<i>Epirubicin + Oxaliplatin + 5-Fluorouracil</i>					
Epirubicin	50 mg/ m <sup>2</sup> = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/ m <sup>2</sup> = 247 mg	200 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
5-Fluorouracil	200 mg/m <sup>2</sup> = 380 mg	380 mg	1 x 500 mg	365	365 x 500 mg

S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin					
S-1 (Tegafur/Gimeracil /Oteracil)	25 mg/ m <sup>2</sup> = 47,5 mg	47,5 mg	2 x 20 mg + 1 x 15 mg	273	546 x 20 mg + 273 x 15 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 100 mg + 6 x 50 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 (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,93 €	1,77 €	85,05 €	1 460,11 €
Capecitabin 150 mg <sup>10</sup>	120 FTA	54,11 €	1,77 €	3,39 €	48,95 €
Capecitabin 500 mg <sup>10</sup>	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,11 €	138,93 €
5-Fluorouracil 1 000 mg <sup>10</sup>	1 ILO	16,64 €	1,77 €	0,42 €	14,45 €
5-Fluorouracil 2 500 mg <sup>10</sup>	1 ILO	23,56 €	1,77 €	0,97 €	20,82 €
5-Fluorouracil 5 000 mg <sup>10</sup>	1 ILO	33,99 €	1,77 €	1,80 €	30,42 €
Folinsäure 400 mg <sup>10</sup>	1 ILO	165,46 €	1,77 €	12,19 €	151,50 €
Folinsäure 800 mg <sup>10</sup>	1 ILO	304,62 €	1,77 €	23,20 €	279,65 €
Oxaliplatin 200 mg <sup>11</sup>	1 IFK	399,29 €	1,77 €	18,41 €	379,11 €
Oxaliplatin 50 mg <sup>12</sup>	1 IFK	164,89 €	1,77 €	7,29 €	155,83 €
Oxaliplatin 200 mg <sup>12</sup>	1 IFK	628,26 €	1,77 €	29,28 €	597,21 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Capecitabin 150 mg <sup>10</sup>	120 FTA	54,11 €	1,77 €	3,39 €	48,95 €
Capecitabin 500 mg <sup>10</sup>	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,11 €	138,93 €

<sup>10</sup> Festbetrag

<sup>11</sup> Günstigstes Fertigarzneimittel für die Dosierung 161,5 mg / Tag. Von dem betreffenden Hersteller ist nur die Wirkstärke 200 mg auf dem deutschen Markt erhältlich

<sup>12</sup> Günstigste Fertigarzneimittel für die Dosierung 247 mg / Tag. Von dem betreffenden Hersteller ist neben der Wirkstärke 200 mg auch die Wirkstärke 50 mg auf dem deutschen Markt erhältlich.



Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cisplatin 10 mg <sup>13</sup>	1 IFK	18,56 €	1,77 €	0,35 €	16,44 €
Cisplatin 50 mg <sup>13</sup>	1 IFK	47,70 €	1,77 €	4,61 €	41,32 €
Cisplatin 100 mg <sup>13</sup>	1 IFK	84,10 €	1,77 €	9,22 €	73,11 €
Cisplatin 10 mg <sup>14</sup>	1 IFK	17,49 €	1,77 €	0,30 €	15,42 €
Cisplatin 100 mg <sup>14</sup>	1 IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Docetaxel 80 mg	1 IFK	415,86 €	1,77 €	19,20 €	394,89 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
5-Fluorouracil 500 mg <sup>10</sup>	1 IIL	14,13 €	1,77 €	0,23 €	12,13 €
5-Fluorouracil 2 500 mg <sup>10</sup>	1 ILO	23,56 €	1,77 €	0,97 €	20,82 €
5-Fluorouracil 5 000 mg <sup>10</sup>	1 ILO	33,99 €	1,77 €	1,80 €	30,42 €
Folinsäure 400 mg <sup>10</sup>	1 ILO	165,46 €	1,77 €	12,19 €	151,50 €
Folinsäure 800 mg <sup>10</sup>	1 ILO	304,62 €	1,77 €	23,20 €	279,65 €
Oxaliplatin 200 mg <sup>11</sup>	1 IFK	399,29 €	1,77 €	18,41 €	379,11 €
Oxaliplatin 50 mg <sup>12</sup>	1 IFK	164,89 €	1,77 €	7,29 €	155,83 €
Oxaliplatin 200 mg <sup>12</sup>	1 IFK	628,26 €	1,77 €	29,28 €	597,21 €
S-1(Tegafur/Gimeracil/Oteracil) 20 mg	84 HKP	455,06 €	1,77 €	24,57 €	428,72 €
S-1(Tegafur/Gimeracil/Oteracil) 15 mg	84 HKP	344,11 €	1,77 €	18,43 €	323,91 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, IIL = Injektions-/Infusionslösung, ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 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.

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

<sup>13</sup> Günstigste Fertigarzneimittel für die Dosierung von Cisplatin betreffend die Arzneimittelkombinationen Cisplatin + 5-Fluorouracil, Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure, Cisplatin + Capecitabin (XP), Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF) und S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin.

<sup>14</sup> Günstigste Fertigarzneimittel für die Dosierung von Cisplatin betreffend die Arzneimittelkombinationen Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX) und Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF).

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
Zu bewertendes Arzneimittel							
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin – alle Kombinationsschemata							
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.							
Cisplatin – Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil – Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folsäure – Cisplatin in Kombination mit Capecitabin (XP) – Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil (DCF) – Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX) – Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil (ECF)							
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 € - 263,11 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		
Cisplatin – S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin							
Hydrierung/Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	6	54,66 €

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
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 €	6	58,64 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		- 90,73 €
Abkürzung: INF = Infusionslösung							

### 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 12. Januar 2021 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 27. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 16. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. November 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 25. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

Mit Schreiben vom TT. MM JJJJ wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 28. April 2022 und am 6. Mai 2022 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 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	27. April 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	21. April 2022 4. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken