

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: Urothelkarzinom, PD-
L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie)

Vom 20. Oktober 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	6
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	12
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
2.4	Therapiekosten	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 1. April 2022 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 29. April 2022, 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 (Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des

muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2022 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 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 des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.10.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab:

- Cisplatin + Gemcitabin
- oder
- Cisplatin + Methotrexat

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

- b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab:

- 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.
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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Nivolumab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat und Gemcitabin zugelassen.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich die Strahlentherapie als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse bzw. Bewertungen des G-BA vor.
- 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 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.

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.

In aktuellen Leitlinien sowie in den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird unabhängig von der Lokalisation des Urothelkarzinoms bei einem hohen Rezidivrisiko (\geq pT3 und/oder pN+) im Anschluss an eine radikale Resektion eine Cisplatin-basierte Chemotherapie empfohlen. Diese Empfehlung gilt für Patientinnen und Patienten, welche für eine Cisplatin-haltige Therapie in Frage kommen und in der neoadjuvanten Therapiesituation keine Cisplatin-haltige Therapie erhalten haben. Dieser Empfehlung liegt ein Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber einer alleinig durchgeführten radikalen Resektion zugrunde. In der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird auf die Kombination Cisplatin + Gemcitabin abgestellt. Der Empfehlung der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), welche sich nicht nur auf die Kombination Cisplatin + Gemcitabin, sondern generell auf eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie bezieht, liegt eine Übersichtsarbeit zugrunde, in welcher verschiedene Therapieregime der adjuvanten Therapie gegenüber einer alleinigen Resektion verglichen worden sind. Neben der Kombinationstherapie Cisplatin + Gemcitabin wiesen weitere Kombinationen einen positiven Effekt im Vergleich zur alleinigen Resektion auf, darunter die ebenfalls gemäß Zulassungsstatus in Betracht kommende Kombinationstherapie Cisplatin + Methotrexat. Vor diesem Hintergrund werden die Kombinationstherapie Cisplatin und Gemcitabin und die Kombinationstherapie Cisplatin und Methotrexat als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt.

Die aktuellen Leitlinien schränken die Empfehlungen zu einer adjuvanten Chemotherapie auf die Patientinnen und Patienten ein, welche für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (Patientengruppe a). Für Patientinnen und Patienten, welche nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie in Frage kommen (Patientengruppe b), gehen aus den aktuellen Leitlinien keine Empfehlungen zu einer alternativen adjuvanten Therapie hervor. Den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ist für diese Patientenpopulation eine Empfehlung zur Tumornachsorge und einer Therapie im Falle eines Rezidivs zu entnehmen. Demgemäß wird für diese Patientenpopulation das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Von der Patientengruppe b) sind Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine Chemotherapie mit Cisplatin aus medizinischen Gründen nicht in Frage kommt (z.B. aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands oder eingeschränkter Nierenfunktion) oder aber die bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben und aus diesem Grund nicht für eine erneute Cisplatin-Therapie in Frage kommen. Somit liegt eine heterogene Patientenpopulation vor.

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

Redaktionelle Änderung der Patientengruppe b)

In der ursprünglichen Fassung wurde die Patientengruppe b) wie folgt gefasst:

„Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind, zur adjuvanten Behandlung“.

In dem vorliegenden Beschluss wird folgende Formulierung ergänzt: „oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben“.

Hieraus ergibt sich keine inhaltliche Änderung und die vorliegende Bewertung wird davon nicht berührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die adjuvante Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

- b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben ; adjuvante Behandlung

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie CA209-274 (CheckMate 274) vorgelegt.

Die Studie CheckMate 274 ist eine seit März 2016 laufende, multizentrische, parallele, doppelblinde, 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.

Die Studie wird in 170 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit muskelinvasiven Urothelkarzinom mit Ursprung in der Blase oder im oberen Harntrakt (Nierenbecken oder Harnleiter) mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des muskelinvasiven Urothelkarzinoms eingeschlossen. Voraussetzung für den Einschluss war eine R0-Resektion \leq 120 Tage vor der Randomisierung. Bei Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten haben, musste folgender Tumor-Lymphknoten-Metastasen(TNM)-Status vorliegen: ypT2-pT4a oder ypN+. Bei Patientinnen und Patienten, die keine neoadjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten haben und die nicht für eine adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet waren oder diese ablehnten, musste folgender Status vorliegen: pT3-pT4a oder pN+. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten mit den beschriebenen TNM-Status ein hohes Rezidivrisiko vorliegt. Sofern eine Cisplatin-haltige Chemotherapie (trotz medizinischer Eignung) abgelehnt wurde, musste dies sorgfältig dokumentiert werden. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen guten Allgemeinzustand, mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 (Nivolumab-Arm 97 %, Placebo-Arm 97 %), und einen krankheitsfreien Status aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie keine neoadjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten haben und ungeeignet für eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie waren (Nivolumab-Arm 2 %, Placebo-Arm 3 %).

Die insgesamt eingeschlossenen 709 Patientinnen und Patienten wurden, stratifiziert nach dem pathologischen Lymphknotenstatus (N+ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten), PD-L1 Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 %, unbestimmt) und der Verwendung von Cisplatin als neoadjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein), 1: 1 in den Nivolumab-Arm (N = 353) oder in den Placebo-Arm (N = 356) randomisiert.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligung, jedoch maximal für 1 Jahr.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Endpunkte Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben der Datenschnitt vom Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) der präspezifizierte 1. Datenschnitt vom August 2020 herangezogen.

Relevante Teilpopulation der Studie CheckMate 274

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie CheckMate 274 heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind bzw. diese ablehnten (Nivolumab-Arm N = 140; Placebo-Arm N = 142).

Laut aktueller Leitlinien wird bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie empfohlen. Das Therapiekonzept soll dabei vor Behandlungsbeginn multidisziplinär festgelegt werden. Diese Empfehlungen sind jedoch im Studienprotokoll der Studie CheckMate 274 nicht enthalten.

Auch in der Einwilligungserklärung für die Patientinnen und Patienten wird im Abschnitt zu Behandlungsalternativen der Überlebensvorteil einer adjuvanten Cisplatin-haltigen Chemotherapie nicht dargestellt. Es ergeben sich somit bedeutsame Unsicherheiten, ob die Patientinnen und Patienten vollständig über die Vor- und Nachteile der ihnen zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen informiert wurden und ob nicht doch ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet gewesen wäre. Zudem bestehen Unsicherheiten, ob der relativ hohe Anteil an Patientinnen und Patienten in der Studie, die eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ablehnen (36 % im Nivolumab-Arm vs. 32 % im Placebo-Arm), die Versorgungsrealität abbildet.

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 (2. Datenschnitt Februar 2021) 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 das vorgegebene Signifikanzniveau nicht erreicht wurde, 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 zumindest für den 1. Datenschnitt (August 2020) – aus den Auswertungen zu Nebenwirkungen im Studienbericht Angaben zur Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten entblindet pro Behandlungsarm vorliegen. Zudem geht der „Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv)“ auch als Ereignis in die Auswertungen des krankheitsfreien Überlebens ein, 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 Patientinnen und Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:

- Lokalrezidiv im Urotheltrakt
- Lokalrezidiv außerhalb des Urotheltrakts
- Fernmetastasen
- Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv)

Rezidive (Ereignisrate)

Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. 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 Effekt zugunsten für Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Rezidiven zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, dessen Ausmaß als eine klinische Verbesserung bewertet wird.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Symptomatik, erhoben mittels des EORTC QLQ-C30, Ereigniszeitanalysen für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ vor. Diese sind vom pharmazeutischen Unternehmer definiert als eine Abnahme des entsprechenden Scores um mindestens das Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung oberhalb des Responsekriteriums in einer der folgenden Erhebungen.

Die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Symptomatik sind gegenüber dem medianen Gesamtüberleben systematisch verkürzt. Zudem stellen sie sich zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich dar. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten bei der Interpretation der Auswertung der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“. Ferner ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ereigniszeitanalysen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind daher nicht verwertbar.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. Die Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ werden der Bewertung zugrunde gelegt. Diese zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die Endpunkte zur Symptomatik liegen somit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Operationalisierung der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ für den Endpunkt Gesundheitszustand entspricht der bereits beschriebenen Operationalisierung für die Endpunkte der Symptomatik. Die Erhebung des Gesundheitszustands sollte bis zum Tod, bzw. bis zum Ende des Survival Follow-ups (maximal 5 Jahre nach primärer DFS-Analyse) erfolgen. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen lassen

sich Rückschlüsse ziehen, dass die entsprechenden Anteile nach Behandlungsende mit der Studienmedikation in beiden Armen abnehmen. Ob die Rücklaufquoten adäquat berechnet wurden, kann aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben nicht geprüft werden. Vor dem Hintergrund, dass die Angaben zu den Rückläufen lediglich getrennt für den Zeitraum unter Behandlung und den Zeitraum nach Behandlung vorliegen und eine Zuordnung der Nachbeobachtungsvisiten zu den entsprechenden Zeitpunkten ab Randomisierung (d. h. den zeitlich korrespondierenden Visiten) fehlt, ist eine Bewertung, ob die Auswertung der „dauerhaften Verschlechterung“ adäquat ist, nicht möglich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Responderanalysen der EQ-5D VAS zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ werden daher für die Bewertung nicht berücksichtigt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 7, 10 und 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. Die Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 15 Punkte werden der Bewertung zugrunde gelegt.

Hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebendqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CheckMate 274 mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Entsprechend den Ausführungen zu den Endpunkten der Symptomatik werden die vom pharmazeutischen Unternehmer für die gesundheitsbezogene Lebendqualität im Dossier vorgelegten Responderanalysen zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ für die Bewertung nicht berücksichtigt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt, die der Bewertung zugrunde gelegt werden. Diese Analysen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion, soziale Funktion körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion liegt somit jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Teilnehmenden der Studie CheckMate 274 traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3),

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab gegenüber Placebo.

Spezifische UE

Für die Endpunkte immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE), Asthenie (UE), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) sowie Lipase erhöht (schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo.

Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Nivolumab liegen bezüglich der spezifischen UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UE) vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab ein Nachteil bei den Therapieabbrüche aufgrund von UE im Vergleich zu Placebo. Im Detail liegen Vorteile sowie Nachteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen für Nivolumab vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab liegen aus der Studie CheckMate 274 Ergebnisse im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zur Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

Für die Endpunktkategorie Mortalität wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt. Daten zum Gesamtüberleben werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in der hier vorliegenden Therapiesituation jedoch als besonders relevant angesehen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Nivolumab hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven ein relevanter Vorteil gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden grundsätzlich kurativen Therapieanspruches ein bedeutendes Therapieziel.

Bezüglich der Symptomatik ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen wird für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ein Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Im Detail zeigen sich zudem Vor- und Nachteile für Nivolumab bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit insgesamt ein nachteiliger Effekt von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung steht den positiven Effekten bei den Rezidiven und dem Gesundheitsstatus ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber.

Vor dem Hintergrund, dass keine Daten zum Gesamtüberleben vorliegen, lässt sich in der Gesamtbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren. Somit wird für

Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Placebo-kontrollierten Studie.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Es ergeben sich jedoch bedeutsame Unsicherheiten, inwieweit ein relevanter Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet gewesen wäre und die Studienergebnisse somit auf die Versorgungsrealität übertragbar sind.

Zudem ist die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung des Zusatznutzen insgesamt dadurch limitiert, dass keine Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vorliegen.

In der Gesamtschau wird somit die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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 für Patientenpopulation b) ist die Aussagekraft limitiert und es verbleiben Unsicherheiten.

Da weitere klinische Daten aus der Studie CheckMate 274 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sind, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses für Patientenpopulation b) 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 CheckMate 274 bis zum 15. Dezember 2025 vorzulegen. Bis zum Zeitpunkt des Befristungsablaufs sollen die Daten des finalen Datenschnitts nach dem Eintreten von 166 Ereignissen beim Gesamtüberleben vorgelegt werden. Sofern die finalen Daten zum Zeitpunkt des Befristungsablaufes noch nicht zur Verfügung stehen, sind dem G-BA die Daten aus einem Datenschnitt, zu einem Zeitpunkt, der nicht mehr als 6 Monate vor Fristablauf zurückliegt, zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie CheckMate 274 vorzulegen.

Eine Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses für Patientengruppe b) bis zum 15. Dezember 2025 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung 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 des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert.“

Bezogen auf die Eignung für eine Cisplatin-haltigen Chemotherapie werden zwei Patientenpopulationen differenziert:

- a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Kombinationschemotherapie Cisplatin und Gemcitabin oder die Kombinationschemotherapie Cisplatin + Methotrexat bestimmt.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab liegen aus der Studie CheckMate 274 Daten zur Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

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

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Nivolumab hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven ein relevanter Vorteil gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden grundsätzlich kurativen Therapieanspruches ein bedeutendes Therapieziel.

Hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab.

Bezüglich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein nachteiliger Effekt von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

In der Gesamtbetrachtung steht den positiven Effekten bei den Rezidiven und dem Gesundheitsstatus ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber.

Vor dem Hintergrund, dass keine Daten zum Gesamtüberleben vorliegen, lässt sich in der Gesamtbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren. Somit wird für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist für diese Patientengruppe bis zum 15. Dezember 2025 befristet, da weitere klinische Daten aus der Studie CheckMate 274 erwartet werden.

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

a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

sowie

b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung

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 Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Folgendes ist anzumerken:

Der pharmazeutische Unternehmer legt der Herleitung der Patientenzahlen einen hohen Anteilswert an Fällen mit unbekanntem Stadium bei Erstdiagnose sowie Operationalisierungskriterien der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko zugrunde, welche mit Unsicherheiten behaftet sind.

Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind. Hierbei werden nur Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom berücksichtigt. Ferner werden für die Ermittlung der Anteilswerte, die Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, aus der Grundgesamtheit ausgeschlossen.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich durch die Operationalisierung des pharmazeutischen Unternehmers der Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet ist bzw. nicht geeignet ist über den Anteil derjenigen, die eine adjuvante Therapie erhalten bzw. nicht erhalten. In den herangezogenen Studien zur Ermittlung der Patientenzahl erfolgt nicht bei allen Patientinnen und Patienten im Rahmen der adjuvanten Therapie eine Behandlung mit Cisplatin.

Zudem bestehen Unsicherheiten bezogen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %. Dies ist insbesondere auf die eingeschränkte Übertragbarkeit der Anteilswerte aus den herangezogenen Zulassungsstudien zurückzuführen.

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: 29. September 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie 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. Oktober 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.

Für Cisplatin in Kombination mit Methotrexat wird eine Therapiedauer von 3 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage Zyklus	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatinhaltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung				
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin				
Cisplatin	1x an Tag 1 oder Tag 2 pro 28-Tage Zyklus	13	1	13
Gemcitabin	1x an Tag 1, 8 und 15 pro 28-Tage Zyklus	13	3	39
Cisplatin in Kombination mit Methotrexat				
Cisplatin ²	1x an Tag 1 pro 21-Tage Zyklus	3	1	3
Methotrexat ²	1x an Tag 8 und 15 pro 21-Tage Zyklus	3	2	6
b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

² Lehmann J, Retz M, Wiemers C, Beck J, Thüroff J, Weining C, et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). J Clin Oncol 2005;23:4963-4974.

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

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	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13	52,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung					
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Cisplatin	70 mg/m ² KOF = 133 mg	133 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg	13	13 x 100 mg 13 x 50 mg
Gemcitabin	1000 mg/m ² KOF = 1900 mg	1900 mg	2 x 1000 mg	39	78 x 1000 mg
Cisplatin in Kombination mit Methotrexat					
Cisplatin	70 mg/m ² KOF = 133 mg	133 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg	3	3 x 100 mg 3 x 50 mg
Methotrexat	40 mg/m ² KOF = 76 mg	76 mg	2x 50 mg	6	12 x 50 mg
b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe-Preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 120 mg	12 ml IFK	1 546,93 €	1,77 €	85,05 €	1 460,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung					
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Cisplatin 100 mg	100 ml IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,67 €	1,77 €	1,73 €	44,17 €
Gemcitabin 1000 mg	1000 mg PIF	102,32 €	1,77 €	10,62 €	89,93 €
Cisplatin in Kombination mit Methotrexat					
Cisplatin 100 mg	100 ml IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,67 €	1,77 €	1,73 €	44,17 €
Methotrexat ³ 50 mg	2 ml ILO	49,14 €	1,77 €	2,99 €	44,38 €
b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Tab: 1. Oktober 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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, zur adjuvanten Behandlung							
Cisplatin							

³ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
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.							
Hydrisierung/Diurese							
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	13	118,43 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	34,68 €	1,73 €	1,08 €	31,87 €	13	124,29 € - 192,88 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		
Cisplatin in Kombination mit Methotrexat							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	3	27,33 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	34,68 €	1,73 €	1,08 €	31,87 €	3	9,56 € - 44,51 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		
Abkürzung: INF = Infusionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022

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 22. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 16. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 29. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2022 statt.

Mit Schreiben vom 6. September 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. September 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 11. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	16. März 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2022 6. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. September 2022 20. September 2022 4. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken