

# 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:  
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression  
≥ 1 %, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und  
platinbasierter Chemotherapie)

Vom 20. Oktober 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 .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</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 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-Taxe (Lauer-Taxe) 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 (Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und

platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen) 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](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation**

Opdivo ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen indiziert.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.10.2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  %; Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:**

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

---

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

### 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 in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Cisplatin, Docetaxel, Mitomycin, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- 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 Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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

Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. Die Therapieentscheidung in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierenden Karzinoms des Ösophagus wird wesentlich durch die Tumorhistologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) bestimmt.

Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ (Stand: Juni 2022) kann für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem CPS  $\leq 10$  eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat und einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden. Laut Leitlinie wurde in den zugrundeliegenden klinischen Studien häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt.

Capecitabin und Oxaliplatin sind in der Indikation nicht zugelassen und werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass ein lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert ist. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.

Für Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1 CPS  $\geq 10$  sollte entsprechend der aktuellen S3-Leitlinienempfehlung Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie eingesetzt werden.

Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie stellt für Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$ ) in der Erstlinientherapie eine weitere, noch neue Behandlungsoption dar. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie ergab für Erwachsene mit CPS  $\geq 10$  gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 5. Mai 2022).

In den schriftlichen Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde von den klinischen Experten wiederum ausgeführt, dass der Behandlungsstandard in der systemischen Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus die Kombination aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin) ist. Auf der Basis der PD-L1-Expression wird laut klinischer Stellungnehmer (derzeit) keine Standard-Therapie abgeleitet.

In der Gesamtschau hat der G-BA für die Erstlinientherapie Erwachsener mit einem nicht-resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Im Zuge einer Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse kann sich der Stellenwert der Behandlungsoptionen im vorliegenden

Anwendungsgebiet ändern, was in absehbarer Zeit eine neue Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA erforderlich machen kann.

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

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ; Erstlinientherapie

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, parallelen Phase-III-Zulassungsstudie CA209-648 (CheckMate 648) herangezogen, in der entweder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil mit Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil verglichen wird. In die dreiarmlige Studie wurden insgesamt 970 Erwachsene mit histologisch bestätigtem, fortgeschrittenem, nicht resezierbarem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithel- oder einem adenosquamösen Karzinom (mit vorwiegender Plattenepitheldifferenzierung) des Ösophagus, unabhängig von ihrem Tumorzell-PD-L1-Expressionsstatus, eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind Patientinnen und Patienten der Behandlungsarme Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (Interventionsarm) und Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (Kontrollarm) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  relevant.

Bei der 1:1:1-Randomisierung wurden 321 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil und 324 Patientinnen und Patienten dem Chemotherapie-Kontrollarm zugewiesen. Die relevante Teilpopulation mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  umfasst 158 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 157 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm.

Die Patientinnen und Patienten durften noch keine systemische Behandlung in der fortgeschrittenen oder metastasierten Therapiesituation erhalten haben und nicht für kurative Therapieansätze in Frage kommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorzell-PD-L1-Expression, geographischer Region, Geschlecht, ECOG-PS (0 vs. 1) und Anzahl an Organen mit Metastasen ( $\leq 1$  vs.  $\geq 2$ ).

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil in Zyklen von 4 Wochen. Im Kontrollarm erfolgte die Anwendung von Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil grundsätzlich entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien. Cisplatin wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation eingesetzt. Im Kontrollarm war eine 5-Fluorouracil-Gesamtdosis von 4000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Zyklus mit einer festen Zykluslänge von 4 Wochen festgelegt. Dagegen sieht die Fachinformation von 5-Fluorouracil zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms eine Gesamtdosis von 5000 mg/m<sup>2</sup>

Körperoberfläche/Zyklus bei einer Zykluslänge von 3-4 Wochen vor, wobei eine Dosisreduktion erst bei auftretenden Nebenwirkungen vorzunehmen ist.

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

Die derzeit noch laufende Studie wird an 187 Studienzentren in 27 Ländern 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 zwei Datenschnitte der noch laufenden Studie CheckMate 648 verfügbar:

- 1. Datenschnitt vom 18.01.2021 mit Datenbankschluss am 01.03.2021 (präspezifizierte finale Analyse des Endpunkts PFS und Interimsanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben)
- 2. Datenschnitt vom 23.08.2021 mit Datenbankschluss am 04.10.2021 (angefordert von der European Medicines Agency (EMA))

Der pharmazeutischen Unternehmer zog für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zum zweiten Datenschnitt heran. Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienbericht auf den 08.06.2021 datiert ist und den zweiten Datenschnitt nicht abbildet. Diesbezüglich reichte der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren die klarstellende Information ein, dass auf Basis dieses von der EMA geforderten Datenschnitts kein aktualisierter Studienbericht erstellt wurde und der Studienbericht zum ersten Datenschnitt im Rahmen der Studiendokumentation eingereicht wurde.

Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

##### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben ist in der Studie CheckMate 648 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil.

Die Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS wird in der Studie Checkmate 648 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.

Es zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

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.

### *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 vom ihm so genannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ vor. Diese war vom pharmazeutischen Unternehmer definiert als klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Wert, der keine klinisch relevante Verschlechterung mehr darstellt. Die Responderanalysen beziehen sich hierbei ausschließlich auf Auswertungen bis zur 2. Nachbeobachtungsvsiste ( $114 \pm 14$  Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation), womit sich eine verkürzte Beobachtungsdauer für diesen Endpunkt im Vergleich zu der Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens ergibt. Demnach lagen die medianen Beobachtungszeiten für das Gesamtüberleben der relevanten Teilpopulation bei ca. 14,8 Monaten (Interventionsarm) und ca. 8,6 Monaten (Kontrollarm). Die geschätzte mediane Beobachtungszeit für Endpunkte zur Morbidität beträgt hingegen ca. 10,2 Monate im Interventionsarm und ca. 7,2 Monate im Vergleichsarm. Insgesamt deckt der Beobachtungszeitraum für den Endpunkt somit nur einen Teil des insgesamt möglichen Beobachtungszeitraums im Vergleich zum Gesamtüberleben ab, womit es als nicht sachgerecht erachtet wird, die Auswertungen als „dauerhafte Verschlechterung“ zu definieren. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen für die vom ihm so genannte „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  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt, die der Bewertung zugrunde gelegt werden.

Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## Lebensqualität

### *Gesundheitsbezogene Lebendqualität (erhoben mittels FACT-E)*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CheckMate 648 mittels des Fragebogens FACT-E (Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal) erhoben. Dieser umfasst den FACT-G (FACT-General) und die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala ECS (FACT-Esophageal Cancer Subscale). Die geplante Nachbeobachtungsdauer für den FACT-E lag bei  $114 \pm 14$  Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (2. Nachbeobachtungsvisite). Im Überlebens-Follow-Up wurde jedoch nur der verkürzte Fragebogen FACT-G7 (FACT-General 7 Item Version) und die ECS, aber nicht mehr der vollständige FACT-E, erhoben. Die Instrumente FACT-G7 und ECS sind nicht geeignet, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Deshalb werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Responderanalysen zum FACT-E Gesamtscore betrachtet.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die von ihm so genannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ vor. Diese war vom pharmazeutischen Unternehmer definiert als klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 27$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Wert, der keine klinisch relevante Verschlechterung mehr darstellt.

Entsprechend den Ausführungen zum Endpunkt Gesundheitszustand werden die vom pharmazeutischen Unternehmer für die gesundheitsbezogene Lebendqualität 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  $\geq 27$  % Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. Diese werden der Bewertung zugrunde gelegt.

Es zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Teilnehmenden der Studie CheckMate 648 traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

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

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

### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch mind. einer Wirkstoffkomponente) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil.

### *Spezifische UE*

Für die spezifischen unerwünschten Ereignisse immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil liegen bezüglich der spezifischen UE Erbrechen (schwere UE) und Pneumonie (schwere UE) vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil ein Nachteil bei den Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail liegen Vorteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem nicht-resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  liegen Ergebnisse der Studie CheckMate 648 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der noch laufenden Studie wird Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil verglichen.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil. Die Verlängerung der Überlebenszeit wird in ihrem Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mit EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit FACT-E) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil ein Nachteil bei den Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail liegen Vorteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der deutliche Vorteil im Gesamtüberleben den Nachteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen überwiegt. Es liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem nicht-resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil fest.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen einer offenen, randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamtüberleben ebenfalls als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential für die patientenberichteten Endpunkte zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Aufgrund des offenen Studiendesigns werden zudem die Ergebnisse zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen als hoch verzerrt angesehen.

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

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

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Opdivo ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen indiziert“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie CheckMate 648 vor, in der Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegen Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil verglichen wird. Die Vergleichstherapie in der Studie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt kein für die Bewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil ein Nachteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail liegen Vorteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der deutliche Vorteil im Gesamtüberleben den Nachteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen überwiegt. Im Ergebnis wird für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

## **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).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen stellt tendenziell eine Unterschätzung dar.

Dies ist insbesondere zurückzuführen auf die vom pharmazeutischen Unternehmer auf Basis von retrospektiven Daten vorgenommene Einschränkung der Zielpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie tatsächlich erhalten. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind jedoch alle Patientinnen und Patienten relevant, die für eine Erstlinientherapie und damit für Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie infrage kommen.

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom 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. Oktober 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.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab in Kombination mit Cisplatin + 5-Fluorouracil				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage Zyklus	13	1	13
Cisplatin	1 x pro 21-Tage oder 1 x pro 28-Tage Zyklus	13 - 17,4	1	13 - 17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage oder 28-Tage Zyklus	13 - 17,4	5	65 - 87
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + 5-Fluorouracil				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage oder 1 x pro 28-Tage Zyklus	13 - 17,4	1	13 - 17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage oder 28-Tage Zyklus	13 - 17,4	5	65 - 87

Verbrauch:

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 in Kombination mit Cisplatin + 5-Fluorouracil					
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
Cisplatin <sup>2</sup>	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	13 - 17,4	13 - 17,4 x 100 mg + 13 - 17,4 x 50 mg + 13 - 17,4 x 10 mg
5-Fluorouracil	1000 mg/m <sup>2</sup> = 1900 mg	1900 mg	2 x 1 000 mg	65 - 87	130 - 174 x 1 000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + 5-Fluorouracil					
Cisplatin <sup>2</sup>	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	13 - 17,4	13 - 17,4 x 100 mg + 13 - 17,4 x 50 mg

<sup>2</sup> Laut Fachinformation 50 - 120 mg Cisplatin /m<sup>2</sup> Körperoberfläche in 3 – 4-wöchigen Zyklen, exemplarisch ist hier eine Dosierung von 80 mg / m<sup>2</sup> Körperoberfläche dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					+ 13 - 17,4 x 10 mg
5-Fluorouracil	1000 mg/m <sup>2</sup> = 1900 mg	1900 mg	2 x 1 000 mg	65 - 87	130 - 174 x 1 000 mg

#### Kosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nivolumab 120 mg	12 ml IFK	1 546,93 €	1,77 €	85,05 €	1 460,11 €
Cisplatin 10 mg	10 ml IFK	17,49 €	1,77 €	0,30 €	15,42 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,67 €	1,77 €	1,73 €	44,17 €
Cisplatin 100 mg	100 ml IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
5-Fluorouracil 1 000 mg <sup>3</sup>	20 ml IIL	16,64 €	1,77 €	0,42 €	14,45 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cisplatin 10 mg	10 ml IFK	17,49 €	1,77 €	0,30 €	15,42 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,67 €	1,77 €	1,73 €	44,17 €
Cisplatin 100 mg	100 ml IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
5-Fluorouracil 1 000 mg <sup>3</sup>	20 ml IIL	16,64 €	1,77 €	0,42 €	14,45 €
IFK = Infusionslösungskonzentrat, IIL = Injektions-/Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022

<sup>3</sup> Festbetrag

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.

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
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung/Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	13 - 17,4	118,43 € - 158,51 €
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 - 17,4	124,29 € - 258,16 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		

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 23. Februar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. April 2022 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 3. 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 von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. 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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. 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