

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 16. März 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Stellungnahmeverfahren nach §92 Abs. 3a SGB V	8
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	9
5.	Verfahrensablauf	9

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Nach § 35a Absatz 6 SGB V kann der G-BA ebenfalls eine Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V veranlassen für erstattungsfähige Arzneimittel mit einem Wirkstoff, der kein neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 SGB V ist, wenn für das Arzneimittel eine neue Zulassung mit neuem Unterlagenschutz erteilt wird. 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 folgende 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

In seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß § 35a SGB V beschlossen. Im Nachgang zu der Veröffentlichung des Beschlusses auf der Internetseite des G-BA ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass Bedarf für eine Anpassung der Angaben im Beschluss hinsichtlich der Ergebnistabelle zu den Nebenwirkungen sowie zu den im Beschluss dargestellten Therapiekosten besteht.

Zu Nummer 1 Ergebnistabelle „Nebenwirkungen“

Im Nachgang zu der Veröffentlichung des Beschlusses auf der Internetseite des G-BA hat der G-BA festgestellt, dass im Beschluss über die Nutzenbewertung von Nivolumab vom 20. Oktober 2022 in der Tabelle zu den Ergebnissen der Studie CA209-274 bei den

Nebenwirkungen eine falsche Angabe der Ergebnisse zum Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ in der Spalte „Nivolumab“ gemacht wurde. Die Angabe „0,84 [0,58; 1,23]; 0,380“ ist durch die Angabe „9,49 [6,11; 13,80] 74 (53,2)“ zu ersetzen.

Zu Nummer 4 „Therapiekosten“

Des Weiteren ist der G-BA im Nachgang zu der Veröffentlichung des Beschlusses auf der Internetseite des G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass Bedarf für eine Anpassung der Angaben zu den im Beschluss dargestellten Therapiekosten besteht.

Die Therapie mit Nivolumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet darf laut Fachinformation maximal 1 Jahr erfolgen.

Im Beschluss vom 20. Oktober 2022 wurden 26,1 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Nivolumab zugrunde gelegt. Die erneute Prüfung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 ergab, dass aufgrund der maximalen Therapiedauer nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr und somit 26 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Nivolumab zugrunde zu legen sind und folglich eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten vorliegt.

Des Weiteren wurde im Beschluss vom 20. Oktober 2022 zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Cisplatin in Kombination mit Methotrexat vor dem Hintergrund der fehlenden Angaben zur Dosierung sowie zur Behandlungsdauer in den jeweiligen Fachinformationen die Publikation von Lehmann et al.¹ herangezogen. Auf Basis der Publikation wurde eine Behandlungsdauer von 3 Zyklen für Cisplatin in Kombination mit Methotrexat zugrunde gelegt. Die erneute Prüfung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 ergab, dass vor dem Hintergrund der in den Fachinformationen fehlenden Angaben der Therapiedauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) bezüglich der Behandlungsdauer anzunehmen ist und folglich eine Unterschätzung der Jahrestherapiekosten vorliegt.

Die Jahrestherapiekosten zu Nivolumab sowie zu Cisplatin in Kombination mit Methotrexat werden unter Verwendung der nachstehenden Behandlungsdauer, des nachstehenden Verbrauchs und der nachstehenden Kosten angepasst.

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.

Basierend auf den Angaben der Fachinformation ist die Behandlungsdauer für die adjuvante Therapie mit Nivolumab auf 12 Monate begrenzt, kann aber patientenindividuell kürzer sein. Vor diesem Hintergrund werden daher für Nivolumab nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet.

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
	oder			
	1 x pro 28-Tage Zyklus	13,0	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	13,0	1	13
Gemcitabin	1x an Tag 1, 8 und 15 pro 28-Tage Zyklus	13,0	3	39
Cisplatin in Kombination mit Methotrexat				
Cisplatin	1x an Tag 1 pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Methotrexat	1x an Tag 8 und 15 pro 21-Tage Zyklus	17,4	2	34,8
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			

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).

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

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	52,0 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 ¹					
Cisplatin	70 mg/m ² KOF = 133 mg	133 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg 17,4 x 50 mg
Methotrexat	40 mg/m ² KOF = 76 mg	76 mg	2x 50 mg	34,8	69,6 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					

¹ 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 (AJO-AB 05/95). J Clin Oncol 2005;23:4963-4974.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung					
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	Pack- ungsgrö- ße	Kosten (Apothe- kenab- gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener 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 ≥ 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					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 €
Methotrexat ² 50 mg	2 ml ILO	49,14 €	1,77 €	2,99 €	44,38 €
b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 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-Taxe: 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. 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
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, zur adjuvanten Behandlung							
Cisplatin							

² 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.							
Hydrierung/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 €	17,4	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 €	17,4	166,36 € - 258,16 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		
Abkürzung: INF = Infusionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022

3. Stellungnahmeverfahren nach §92 Abs. 3a SGB V

Für die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie bedarf es nicht der Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 3a SGB V. Pharmazeutische Unternehmen werden durch die Berichtigung der Angaben nicht beschwert; mit der Änderung werden lediglich eine sachliche Richtigstellung der Darstellung in der Studienergebnistabelle zu den „Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)“ vorgenommen. Damit sind allerdings keine

wesentlichen Änderungen des Beschlussinhaltes verbunden, sodass kein erneutes Stellungnahmeverfahren durchzuführen ist.

Zudem werden pharmazeutische Unternehmen durch die Berichtigung der Angaben zu den Kosten des Wirkstoffes Nivolumab sowie des Wirkstoffes Cisplatin in Kombination mit Methotrexat nicht beschwert; mit der Änderung wird lediglich eine sachlich-rechnerische Richtigstellung der Kostendarstellung vorgenommen.

4. 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.

5. Verfahrensablauf

Nach der Beschlussfassung ist die Notwendigkeit der Anpassung der Angaben im Beschluss hinsichtlich der Ergebnistabelle sowie der Berechnung der Jahrestherapiekosten von Nivolumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Beschluss vom 20. Oktober 2022 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab aufgefallen.

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG § 35a und im Unterausschuss Arzneimittel beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der AM-RL hinsichtlich einer Anpassung der Angaben im Beschluss bezüglich der Ergebnistabelle sowie der Kostendarstellung im Beschluss vom 20. Oktober 2022 einvernehmlich beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	17. Januar 2023 31. Januar 2023 14. Februar 2023	Beratung über den Sachverhalt
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Beratung über einen Änderungsbeschluss hinsichtlich der Ergebnistabelle zu den Nebenwirkungen sowie der Kostendarstellung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über einen Änderungsbeschluss hinsichtlich der Ergebnistabelle zu den Nebenwirkungen sowie der Kostendarstellung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken