

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)

Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, Erstlinie)

Vom 20. März 2025

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 Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	14
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Absatz 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. 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 Atezolizumab (Tecentriq) wurde am 1. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. August 2024 hat Atezolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. September 2024, 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 Atezolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2025 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 Atezolizumab 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 vorgetragene 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 Atezolizumab 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 Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. März 2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:

– Pembrolizumab als Monotherapie

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

– Cemiplimab als Monotherapie

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:

– Gemcitabin als Monotherapie

oder

– Vinorelbin als Monotherapie

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet neben Atezolizumab die Wirkstoffe Cemiplimab, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Pembrolizumab, Vindesin und Vinorelbin zur Verfügung. Die Zulassungen basieren zum Teil auf der Anwendung als Monotherapie oder in bestimmten Kombinationstherapien.

Für eine molekular stratifizierte Therapie zugelassene Wirkstoffe (gegen ALK, BRAF, EGFR, -Exon-20, KRAS G12C, METex14 oder ROS1 gerichtet) werden nicht berücksichtigt.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Atezolizumab (Beschluss vom 19.11.2021)
- Cemiplimab (Beschluss vom 20.01.2022)
- Pembrolizumab (Beschluss vom 03.08.2017)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-kommission 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 vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Atezolizumab keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, EGFR, -Exon-20, KRAS G12C, METex14 oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt). Aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression wird in die zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen differenziert:

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

In den Leitlinien wird für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in \geq 50 % der Tumorzellen unabhängig vom histologischen Status eine Monotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab empfohlen.

Die in den Leitlinien ebenfalls empfohlenen Kombinationstherapien aus ICI und platinbasierter Chemotherapie kommen aufgrund der fehlenden Eignung für eine platinbasierte Therapie der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

Da es sich bei Atezolizumab um das zu bewertende Arzneimittel handelt, scheidet ein Vergleich mit Atezolizumab hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aus.

In der Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% auf TC, ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Beschluss vom 3. August 2017). In der Nutzenbewertung von Cemiplimab konnte kein Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab festgestellt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen (Beschluss 20. Januar 2022).

In der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation wird die Therapie mit Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab als ein Behandlungsstandard gesehen.

In der Gesamtschau werden Monotherapien mit Pembrolizumab oder Cemiplimab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC bei einer PD-L1-Expression in $<$ 50 % auf TC, die keine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten können, empfehlen die Leitlinien eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum unabhängig von der Tumorphistologie.

Des Weiteren steht der ICI Atezolizumab als Monotherapie zur Verfügung, der im Unterschied zu den anderen ICI in der Monotherapie auch bei einer PD-L1-Expression von $<$ 50 % angezeigt ist. Konkret ist Atezolizumab als Monotherapie ab einer PD-L1-Expression \geq 10 % bei tumor-infiltrierenden Immunzellen zugelassen. Da es sich bei Atezolizumab um das zu bewertende Arzneimittel handelt, scheidet ein Vergleich mit Atezolizumab hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aus.

In der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation wird eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin als Behandlungsstandard gesehen.

Im Ergebnis werden somit die Monotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpopulation a) nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b) legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der abgeschlossenen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie IPSOS vor. Die Studie wurde in 83 Studienzentren in Asien, Europa, Nord- und Südamerika zwischen September 2017 und Oktober 2023 durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem NSCLC im Stadium IIIB, IIIC und IV eingeschlossen deren Tumoren keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokationen aufwiesen, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet waren sowie keine vorangegangenen systemischen Therapien erhalten haben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet der pharmazeutische Unternehmer aus der für die Zulassung nachträglich gebildeten Patientenpopulation die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % der Tumorzellen. 229 Patientinnen und Patienten befinden sich im Atezolizumab Arm und 115 Patientinnen und Patienten im Gemcitabin oder Vinorelbin Arm.

Der primäre Endpunkt der Studie IPSOS ist das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie IPSOS liegen zwei Datenschnitte vor:

- 15. Mai 2020 (präspezifizierte Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 304 Ereignissen)

- 30. April 2022 (präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens nach 379 Ereignissen in der gesamten Studienpopulation)

Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eine weitere Auswertung der Daten zum Zeitpunkt des Last Patient Last Visit vom 26. Oktober 2023 vor. Der pharmazeutische Unternehmer führt aus, dass diese Auswertung sowohl für den Endpunkt Gesamtüberleben als auch für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen hauptsächlich Aktualisierungen für 15 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm enthält, die bis zum Studienende weiterhin mit Atezolizumab behandelt wurden. Diese Datenaktualisierung wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sie nicht präspezifiziert wurde.

Zur Nutzenbewertung in der Patientenpopulation b) wird die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellte Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen und Patientinnen und Patienten mit unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus) des präspezifizierten finalen Datenschnitts vom 30. April 2022 herangezogen.

Zu der Dosierung im Vergleichsarm

Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurde nicht zulassungskonform mit Gemcitabin bzw. Vinorelbin (Dosishöhe und Dosierungsfrequenz) behandelt. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie im Wesentlichen angemessen behandelt wurden. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass eine wöchentliche Gabe von Vinorelbin oder Gemcitabin ohne Pause in der letzten Woche des Zyklus für die relevante Patientenpopulation regelhaft nicht infrage kommt. Daher wird die Studie IPSOS für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie IPSOS operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin oder Vinorelbin, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie IPSOS operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch die Prüffärztinnen und Prüffärzte.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie IPSOS mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erhoben.

Aufgrund der stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten sowie unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte innerhalb der Behandlungszyklen, können die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten nicht sinnvoll interpretiert werden und sind damit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wird in der Studie IPSOS mit dem EQ-5D VAS erhoben.

Aufgrund der stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten sowie unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte innerhalb der Behandlungszyklen, können die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten nicht sinnvoll interpretiert werden und sind damit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie IPSOS mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben.

Aufgrund der stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten sowie unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte innerhalb der Behandlungszyklen, können die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten nicht sinnvoll interpretiert werden und sind damit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie IPSOS trat im Interventionsarm bei 93 % und im Vergleichsarm bei 98,2 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Vor dem Hintergrund, dass sich diese Effektmodifikation nur bei diesem einzelnen Endpunkt zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

Der pharmazeutische Unternehmer legt für immunvermittelte UEs (SUEs und schwere UEs) keine zusammenfassende Analyse der immunvermittelten Ereignisse vor. Stattdessen stellt er in Modul 4 A im Rahmen der Auswertungen der UEs von besonderem Interesse (AESI) Ergebnisse für einzelne AESI-Kategorien dar, die jeweils nur einen Teilbereich der immunvermittelten UEs abbilden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen sind nicht geeignet, die immunvermittelten UEs umfassend abzubilden. Somit liegen für die immunvermittelten UEs (SUEs und schwere UEs) keine geeigneten Daten vor.

Neutropenie

Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin.

Hautreaktionen

Für den Endpunkt Hautreaktionen (UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Weitere spezifische UEs

Gastrointestinale Erkrankungen

Für den Endpunkt gastrointestinale Erkrankungen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50%, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, liegen Ergebnisse der Studie IPSOS zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin oder Vinorelbin, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sind die Daten aufgrund stark abnehmender und differenzieller Rücklaufquoten sowie unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte innerhalb der Behandlungszyklen nicht sinnvoll interpretierbar und sind damit für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei dem Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab. Zudem liegen im Detail bei einzelnen spezifischen UE positive Effekte von Atezolizumab im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin vor. Zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtbewertung wird für Atezolizumab ein geringer Zusatznutzen gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie IPSOS.

Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Eine Beurteilung hinsichtlich der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann somit nicht vorgenommen werden.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs wird als gering bewertet.

Zudem wird für die Endpunkte der nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Hinweis abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie
und
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Monotherapie mit Pembrolizumab oder Cemiplimab bestimmt.

Für die Patientenpopulation a) hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin bestimmt.

Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b) legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der abgeschlossenen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie IPSOS vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin oder Vinorelbin, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sind die Daten aufgrund stark abnehmender und differenzieller Rücklaufquoten sowie unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte innerhalb der Behandlungszyklen nicht sinnvoll interpretierbar und sind damit für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei dem Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab. Zudem liegen im Detail bei einzelnen spezifischen UE positive Effekte von Atezolizumab im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin vor. Zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau wird ein geringer Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Gemcitabin oder Vinorelbin festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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).

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2020 (56 690 Patientinnen und Patienten)² als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. In den aktuellen Veröffentlichungen fehlen prognostische Daten. Aus diesem Grund ist eine Darstellung späterer Entwicklungen hier nicht möglich.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %³ (41 723 bis 47 392 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV⁴. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-III B befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV⁵. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium III B/III C beträgt 4,5 % bis 6,1 %⁶. In der Summe beträgt die Anzahl 32 273 bis 36 658 Patientinnen und Patienten.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %³ der Fälle durchgeführt (24 818 bis 35 228 Patientinnen und Patienten).
4. Abzug der Anteile der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation (10,3 % bis 14,1 %, 1 129 bis 3 513 Patientinnen und Patienten)⁷ und ALK-Mutationen (2% bis 3,9%, 496 bis 1 373 Patientinnen und Patienten)⁸ (21 765 bis 28 887 Patientinnen und Patienten)
5. 10 %-30 % der Patientinnen und Patienten sind für eine platinhaltige Therapie ungeeignet (2 176 bis 8 666 Patientinnen und Patienten).
6. Bei 28,9%⁹ der Patientinnen und Patienten beträgt PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf TC (629 bis 2 504 Patientinnen und Patienten) (PD-L1-Expression $< 50\%$ auf TC bei 1 547 bis 6 161 Patientinnen und Patienten)
7. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,28 % ergeben sich in der Erstlinientherapie für Tumoren mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf TC 549 bis 2 185 Patientinnen und Patienten und für Tumoren mit PD-L1-Expression $< 50\%$ auf TC 1 350 bis 5 377 Patientinnen und Patienten.

² Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023

³ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib, 11.06.2021

⁴ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab, 29.06.2023

⁵ Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL:

https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf;
37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

⁶ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-37, Cemiplimab, 28.04.2023

⁷ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib, 29.09.2021

⁸ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A22-31, Lorlatinib, 30.05.2022

⁹ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-98, Cemiplimab, 25.10.2021

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 Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Atezolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2025).

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 der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁰.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

¹⁰ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab als Monotherapie				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Cemiplimab als Monotherapie				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Monotherapie mit Gemcitabin				
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39,0
Monotherapie mit Vinorelbin				
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

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					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	17,4	17,4 x 1 875 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab als Monotherapie					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Cemiplimab als Monotherapie					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

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					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	17,4	17,4 x 1 875 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Monotherapie mit Gemcitabin					
Gemcitabin	1 000 mg/m ² KOF = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	39,0	78 x 1 000 mg
Monotherapie mit Vinorelbin					
Vinorelbin	25 mg/m ² KOF = 47,8 mg - 30 mg/m ²	47,8 mg - 57,3 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg - 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	KOF = 57,3 mg				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab 1875 mg	1 ILO	4 129,23 €	1,77 €	232,53 €	3 894,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	4 326,55 €	1,77 €	243,80 €	4 080,98 €
Gemcitabin 1 000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	1,77 €	153,37 €	2 587,93 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Tab: 1. März 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben

in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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 7. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG § 35a hat in seiner Sitzung am 3. September 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 23. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. September 2024 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 Atezolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 19. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

Mit Schreiben vom 11. Februar 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am TT. MM JJJJ 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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Februar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Februar 2025 4. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken