

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Vom 16. März 2018

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	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4 Therapiekosten	14
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Atezolizumab ist der 1. Oktober 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. September 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2018 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 vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von 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 Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie, wobei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positivem Tumor auch eine zielgerichtete Therapie erhalten haben sollten, lautet:

Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab angezeigt ist:

Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab oder Pembrolizumab
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie, Pembrolizumab: nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %))

Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nicht angezeigt ist:

Best-Supportive-Care

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Neben Atezolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen:

Afatinib, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Ifosamid, Mitomycin, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Trametinib, Vindesin und Vinorelbin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten:

- Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC

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

- Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015
- Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016
- Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016
- Afatinib: Beschluss vom 20. Oktober 2016
- Crizotinib: Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017
- Ceritinib: Beschluss vom 16. März 2017
- Dabrafenib: Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Trametinib: Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Osimertinib: Beschluss vom 19. Oktober 2017

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC², UICC³), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorstadiologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben.

² International Association for the Study of Lung Cancer

³ Union for International Cancer Control

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab, Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib, teilweise in Abhängigkeit von vorliegenden Treibermutationen, mehrere Therapieoptionen zur Verfügung.

Da laut vorliegendem Anwendungsgebiet Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben sollten, werden die Wirkstoffe Gefitinib, Erlotinib, Crizotinib, Ceritinib und Osimertinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Mit Docetaxel und Pemetrexed liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Behandlung nach Platin-basierter Vortherapie vor, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien sind Docetaxel und Pemetrexed, vorbehaltlich der Tumorphistologie und des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils, als therapeutisch vergleichbar anzusehen.

Für den Wirkstoff Nivolumab wurde vom G-BA gegenüber Docetaxel für vorbehandelte Patienten mit plattenepithelialer Histologie mit Beschluss vom 4. Februar 2016 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 wurde Nivolumab gegenüber Docetaxel für vorbehandelte Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert. Nivolumab führte im Vergleich zu Docetaxel, unabhängig von der Tumorphistologie, zu einem moderaten Überlebensvorteil und zu einer bedeutsamen Verringerung von schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen. Für den Wirkstoff Pembrolizumab wurde gegenüber Docetaxel mit Beschluss vom 2. Februar 2017 ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Pembrolizumab ist laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) angezeigt.

Dem Wirkstoff Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel wurde vom G-BA mit Beschluss vom 1. September 2016 kein Zusatznutzen attestiert. Für Afatinib wurde gegenüber Docetaxel mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt. Nintedanib in Kombination mit Docetaxel zeigte in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Beschluss vom 18. Juni 2015). Der therapeutische Stellenwert von Nintedanib ist allerdings derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Daher werden Nintedanib, Afatinib und Ramucirumab nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die keine der genannten Therapien angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die Nivolumab, Pembrolizumab oder eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die

Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

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

Änderung gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Atezolizumab wurde ursprünglich für die Patientengruppe, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, eine antineoplastische Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeitlich nachgelagert erfolgte die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Pembrolizumab infolge der Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (Beschluss des G-BA vom 2. Februar 2017). In dieser Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Docetaxel festgestellt. Darüber hinaus wurde im Stellungnahmeverfahren von medizinischen Fachgesellschaften vorgetragen, dass eine Behandlung Pembrolizumab zum aktuellen Therapiestandard zählt. Infolge dessen wird Pembrolizumab als eine alternative zweckmäßige Vergleichstherapie ergänzt.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab bleibt hiervon unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

- a) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Studie OAK

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase 3-Studie OAK heran, in welcher Atezolizumab gegenüber Docetaxel verglichen wurde.

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie (maximal zwei Therapielinien einer zytotoxischen Chemotherapie) für fortgeschrittene Erkrankung eine Krankheitsprogression erfahren haben. Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation des Tumors mussten zusätzlich eine Progression nach einer Behandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (z. B. Erlotinib, Gefitinib), Patientinnen und Patienten mit einem diagnostizierten ALK-positiven Tumor eine Progression nach Behandlung mit Crizotinib (oder einem anderen ALK-Inhibitor) aufweisen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten

einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status zwischen 0 und 1 aufweisen.

Es wurden insgesamt 1225 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert (N = 613 Interventionsarm; N = 612 Kontrollarm). Die Randomisierung wurde nach PD-L1-Expressionstatus (PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC): IC 0, IC 1, IC 2 und IC 3), Anzahl der vorhergehenden Chemotherapien (1 vs. 2) und Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial) stratifiziert.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen in 21-Tage-Zyklen bis ein Abbruchkriterium eingetreten war, z.B. Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizität. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden.

Die Studie OAK wurde zunächst mit einer Fallzahl von 850 Patientinnen und Patienten (primäre Analysepopulation) geplant. Die Fallzahlplanung wurde während des Studienverlaufs angepasst: von 850 auf 1100 bis 1300 Patientinnen und Patienten, um basierend auf neuen Erkenntnissen (unter anderem aus der POPLAR-Studie) auf die Subgruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression der Tumor- oder Tumor-infiltrierenden Immunzellen (TC 3 oder IC 3) zu powern. Damit liegen für die Studie OAK Ergebnisse zu zwei unterschiedlichen Analysepopulationen sowie zu zwei verschiedenen Datenschnitten vor: 07.07.2016 (primärer Datenschnitt) und 23.01.2017 (sekundärer Datenschnitt). Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt für alle Endpunkte (primärer Endpunkt: Gesamtüberleben; sekundäre Endpunkte: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) auf Grundlage der sekundären Analysepopulation (N = 1225) und dem sekundären Datenschnitt vom 23.01.2017.

Studie POPLAR

Bei der Studie POPLAR handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) der Phase 2, in der, wie in der späteren Phase 3-Studie OAK, Atezolizumab mit Docetaxel verglichen wurde. Die Einschlusskriterien entsprechen im Wesentlichen denen der Phase 3-Studie OAK. In die Studie POPLAR wurden 287 Patienten eingeschlossen. Sie ist somit deutlich kleiner als die Studie OAK (insgesamt 1225 Patienten).

Obwohl es sich bei der Studie POPLAR um eine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt, hatte der pharmazeutische Unternehmer diese im Dossier für seine Aussagen zum Zusatznutzen nicht herangezogen. Zudem lagen im Dossier auch nicht alle relevanten Daten zu der Studie vor. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten zur Studie POPLAR sowie metaanalytische Auswertungen der Studien POPLAR und OAK nachgereicht. Diese nachgereichten Unterlagen entsprechen jedoch nicht vollumfänglich den Anforderungen an eine vollständige Ergebnisdarstellung und adressieren auch nicht hinreichend die in der Dossierbewertung des IQWiG angebrachten Kritikpunkte an den zuvor vorgelegten Analysen. Daher sind die vom pharmazeutische Unternehmer vorgelegten Daten zu der Studie POPLAR sowie die Metaanalysen für die vorliegende Bewertung insgesamt nicht verwertbar. Da es sich bei der Studie OAK um die deutlich größere und insgesamt aussagekräftigere Studie handelt und unter Berücksichtigung dessen, dass die soweit bekannten bzw. vorliegenden Ergebnisse aus der Studie POPLAR die Ergebnisse der Studie OAK eindeutig nicht infrage stellen bzw. die Ergebnisse beider Studien eine Konsistenz aufweisen, wird in der vorliegenden Bewertung allein auf die Studie OAK abgestellt.

Subgruppenergebnisse zum PD-L1-Expressionsstatus

Die Untersuchung von Effekten in Abhängigkeit vom PD-L1-Expressionsstatus war Gegenstand der Studie OAK. Die PD-L1-Expression wurde auf Tumorzellen (TC) sowie (tumorinfiltrierenden) Immunzellen (IC) mittels eines immunhistochemischen Assays in

Tumorproben bestimmt und anhand vorab festgelegter Schwellenwerte kategorisiert: TC 0,1,2 und 3 sowie IC 0,1,2 und 3.⁴

Im Dossier für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer insgesamt 8 verschiedene Operationalisierungen des PD-L1-Status als Subgruppenmerkmal vorgelegt, welche die TC-Level und die IC-Level sowohl einzeln betrachten als auch Kombinationen aus diesen. Da sich im Studienverlauf herausstellte, dass beide Merkmale von Bedeutung sind, wird es vom IQWiG in der Dossierbewertung für sinnvoll erachtet, eine Kombination aus beiden Merkmalen, TC und IC, als Subgruppenmerkmal heranzuziehen. Zudem waren auch kombinierte Subgruppenanalysen für bestimmte Subgruppen im Studienprotokoll prädefiniert. In der Beurteilung der vorliegenden Analysen zu verschiedenen Kombinationen der Subgruppen kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass sich eine geeignete Grenze für das Subgruppenmerkmal TC 3 oder IC 3 einerseits gegenüber TC 0/1/2 und IC 0/1/2 andererseits herleiten lässt. Für diese Operationalisierung liegen zudem vier relevante Interaktionen in den Endpunktergebnissen der Studie vor.

Angesichts der verschiedenen analysierten Kombinationen verbleibt aus Sicht des G-BA, unter Berücksichtigung der Stellungnahmen im vorliegenden Verfahren, jedoch eine Unsicherheit hinsichtlich der Frage, inwieweit die Festlegung auf das kombinierte Subgruppenmerkmal TC 3 oder IC 3 gegenüber TC 0/1/2 und IC 0/1/2 als eine Grenze hinreichend geeignet ist, um hierauf basierend Bewertungsentscheidungen im vorliegenden Beschluss mit der erforderlichen Sicherheit treffen zu können.

Betrachtet man nur die Operationalisierung des PD-L1-Expressionsstatus in Tumorzellen, so zeigt sich auch bei der Patientenpopulation mit der niedrigsten PD-L1-Expression (TC 0; <1 %) ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der mit Atezolizumab behandelten Patienten (medianes Überleben 12,8 versus 9,3 Monate; Differenz +3,5 Monate; Hazard Ratio 0,81; 95 % KI 0,70 – 0,95; p = 0,0099). Zudem bleibt unklar, ob es sich bei den Patienten mit hoher PD-L1 Expression in den Tumorzellen bzw. in den tumorinfiltrierenden Immunzellen um dieselbe Patientenpopulation handelt. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die PD-L1-Expression einer zeitlichen Dynamik sowie einer heterogenen Verteilung innerhalb des Tumorgewebes unterliegt.

Allgemeingültige Grenzwerte sowie einheitliche Operationalisierungen für die Beurteilung bzw. Bestimmung der PD-L1-Expression lassen sich nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht ableiten. Die vorliegenden Ergebnisse aus der Studie OAK mögen zu der entsprechenden Diskussion innerhalb der medizinischen Fachkreise beitragen, eine abschließende Beurteilung steht jedoch noch aus. Dementsprechende Auffassungen wurden in den Stellungnahmen im vorliegenden Verfahren vertreten, u.a. in der Stellungnahme von medizinischen Fachgesellschaften. Demnach seien die bisherigen Erkenntnisse zur PD-L1-Expression auch noch zu unsicher, um hierauf basierend in der klinischen Praxis Therapieentscheidungen im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab treffen zu können.

Auf Basis dieser Erwägungen erachtet der G-BA die vorliegenden Subgruppenergebnisse zum PD-L1-Expressionsstatus zwar für ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung, jedoch wird von einer insgesamt getrennten Aussage zum Zusatznutzen von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet infolge der Subgruppenergebnisse zum PD-L1-Expressionsstatus aus der Studie OAK in der vorliegenden Bewertung abgesehen. Die Subgruppenergebnisse werden für die Endpunkte dargestellt, bei den sich eine entsprechende Effektmodifikation zeigt.

⁴ Anteil positiver Immunzellen: IC 0: <1%, IC 1: ≥1% und <5%, IC 2: ≥5% und <10%, IC 3: ≥10%
Anteil positiver Tumorzellen: TC 0: <1%, TC 1: ≥1% und <5%, TC 2: ≥5% und <50%, TC 3: ≥50%

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Atezolizumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,80 [0,70; 0,92], p-Wert = 0,001).

Die mediane Überlebenszeit in der Atezolizumab-Gruppe betrug 13,3 Monate gegenüber 9,8 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit unter Atezolizumab eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,5 Monaten im Median erzielt worden ist.

In den Subgruppenanalysen zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Expressionsstatus. In der Subgruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression auf den Tumor- oder Immunzellen (TC 3 oder IC 3) zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit unter Atezolizumab von 10,8 Monaten (20,5 versus 9,7 Monate im Median, Hazard Ratio: 0,48 [0,33; 0,69], p-Wert < 0,001). Demgegenüber zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC 0/1/2 und IC 0/1/2) kein statistisch signifikanter Unterschied: 12,3 versus 9,8 Monate mediane Überlebenszeit, Hazard Ratio: 0,87 [0,76; 1,01], p-Wert = 0,064).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied: Das mediane PFS lag im Interventionsarm bei 2,7 Monaten im Vergleich zu 3,8 Monaten im Kontrollarm (stratifizierte Analyse: Hazard Ratio: 0,96 [0,85; 1,08], p = 0,4981, unstratifizierte Analyse: Hazard Ratio: 0,95 [0,85; 1,08], p = 0,4532).

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 bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). 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

Die Symptomatik wurde in der vorliegenden Studie mittels der Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) sowie des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 erhoben. Die Bewertung erfolgt anhand der Analyse der „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik“ auf Basis von Responderanalysen.

Für die Behandlung mit Atezolizumab zeigen sich bei mehreren Parametern der krankheits- und therapieassoziierten Symptomatik statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber der Behandlung mit Docetaxel: Bluthusten, Schmerzen (Brust), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Diarrhö, periphere Neuropathie, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Alopezie. Bei den übrigen untersuchten Parametern zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In den Subgruppenanalysen zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Expressionsstatus bei den Effekten auf Diarrhö sowie Appetitverlust. In der Subgruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC 3 oder IC 3) zeigt sich für die

Diarrhö ein stärkerer positiver Effekt von Atezolizumab als in der Subgruppe der Patienten mit niedriger PD-L1-Expression (TC 0/1/2 und IC 0/1/2). Der positive Effekt von Atezolizumab auf den Appetitverlust zeigt nur in der Subgruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC 3 oder IC 3), wohingegen in der Subgruppe der Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC 0/1/2 und IC 0/1/2) kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Symptomatik wird ein relevanter positiver Effekt von Atezolizumab gegenüber Docetaxel festgestellt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Bewertung erfolgt anhand der Analyse der „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität“ auf Basis von Responderanalysen.

Für keine der Skalen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist für Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil hinsichtlich der Effekt der Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität festzustellen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu jeder Patient in der Studie hat mindestens einmal ein unerwünschtes Ereignis (UE) erfahren, sowohl unter der Behandlung mit Atezolizumab als auch unter der Behandlung mit Docetaxel. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden daher nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Atezolizumab-Gruppe bei 32,0 % und in der Docetaxel-Gruppe bei 31,1 % der Patienten mindestens einmal auf. In der zeitadjustierten Analyse, die aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern die hier adäquate Auswertung darstellt, zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung der SUE unter Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel.

In den Subgruppenanalysen zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Expressionsstatus. In der Subgruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression auf den Tumor- oder Immunzellen (TC 3 oder IC 3) zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung der SUE unter Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel mit einem größeren Effekt als in der Gesamtpopulation. Demgegenüber zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Subgruppe der Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC 0/1/2 und IC 0/1/2).

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Von unerwünschten Ereignissen, die entsprechend der CTCAE-Klassifikation als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE-Grad ≥ 3), waren in der Atezolizumab-Gruppe 39,9 % und in der Docetaxel-Gruppe 55,7 % der Patienten mindestens einmal betroffen. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung der schweren UE unter Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

In der Atezolizumab-Gruppe wurde die Therapie statistisch signifikant seltener aufgrund von UE abgebrochen als in der Docetaxel-Gruppe.

Spezifische UE

Als spezifische UE wurden UE auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt sowie UE, die für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Bei denen für immunologisch aktive Wirkstoffe wie Atezolizumab bedeutsamen immunvermittelten UE zeigt sich eine statistisch signifikante Zunahme von schwerwiegenden (SUE) sowie schweren (CTCAE Grad ≥ 3) immunvermittelten UE unter Atezolizumab gegenüber Docetaxel.

Unter Atezolizumab zeigt sich im Vergleich zu Docetaxel zudem eine statistisch signifikante Zunahme bei den aufgetretenen Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie bei den Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen.

Demgegenüber zeigt sich eine statistisch signifikante Abnahme unter Atezolizumab gegenüber Docetaxel bei den aufgetretenen Pneumonien, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, febriler Neutropenie, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes sowie der Alopezie.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegen eindeutig die Vorteile für Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3) und den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung. Die Verbesserung zeigt sich zudem bei den statistisch signifikant selteneren Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Bei denen für immunologisch aktive Wirkstoffe wie Atezolizumab bedeutsamen immunvermittelten UE zeigt sich eine statistisch signifikante Zunahme von schwerwiegenden (SUE) sowie schweren (CTCAE Grad ≥ 3) immunvermittelten UE unter Atezolizumab gegenüber Docetaxel.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist, liegen aus der Studie OAK Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel) vor.

Für das Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse der Studie, dass durch die Behandlung mit Atezolizumab eine statistisch signifikante Verlängerung des Überlebens erzielt wird. Die mediane Verlängerung des Überlebens liegt bei 3,5 Monaten gegenüber Docetaxel (13,3 Monate versus 9,8 Monate im Median). Die Ergebnisse werden als eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet.

Zudem zeigen die Ergebnisse zur patientenberichteten Morbidität relevante positive Effekte von Atezolizumab auf die in der Studie erhobene krankheits- und therapieassoziierte Symptomatik.

Die Daten zur patientenberichteten Lebensqualität zeigen, dass sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil hinsichtlich der Effekte von Atezolizumab gegenüber Docetaxel auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität feststellen lässt.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel, insbesondere durch eine deutliche Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE).

In der Gesamtbewertung wird ein beträchtlicher Zusatznutzen für Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel in der Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist, festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Atezolizumab in einem randomisierten, kontrollierten, offenen Vergleich direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und Lebensqualität ist insbesondere aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Zudem liegt ein hoher Anteil nicht in die Bewertung eingegangener Patienten sowie eine potenziell informative Zensurierung vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung ebenfalls hoch. Für weitere Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und weitere spezifische UE) ist das Verzerrungspotenzial aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen hoch.

Unter Berücksichtigung, dass insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird und eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, wird das hohe Verzerrungspotenzial bei den oben genannten Endpunkten in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.

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

- b) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie nicht angezeigt ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nicht angezeigt ist, liegen keine Daten vor.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen (Ramucirumab, 1. September 2016; Nivolumab, 20. Oktober 2016; Afatinib, 20. Oktober 2016; Pembrolizumab, 2. Februar 2017), verwendet der G BA folgende Herleitung der Patientenzahlen:

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 (85.657) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 plus die erwartete Inzidenz für 2016 (84.114 + 57.245) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.

Über sieben Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 - 82 %.
2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB / IV.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 - 78,5 % der Fälle durchgeführt.
4. Es wird angenommen, dass bei 66,3 % der NSCLC-Patienten eine Platin-haltige Erstlinienchemotherapie durchgeführt wird.
5. Nach einer Platin-haltige Erstlinienchemotherapie kommt in 31,3 - 44,4 % der Fälle eine weitere aktive, tumorspezifische (Chemo-)Therapie infrage.
6. Nach einer Platin-haltige Erstlinienchemotherapie kommt in 55,6 - 68,7 % der Fälle eine weitere aktive, tumorspezifische (Chemo-)Therapie nicht infrage.
7. Ein Anteil von 86,8 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert.

Der G-BA hält es in Ermangelung einer besseren Datenlage für sachgerecht, für die Herleitung im Schritt 6 auf die Schlussfolgerung abzustellen, dass der Anteil der Patienten, die nach einer Erstlinienchemotherapie mit einer Best-Supportive-Care weiterbehandelt werden (55,6 - 68,7 %), aus dem Anteil der Patienten, die eine aktive, tumorspezifische (Chemo-)Therapie erhalten haben (Schritt 5, 31,3 - 44,4 %), abgeleitet werden kann. Dem

liegt die Annahme zugrunde, dass Patienten nach Abschluss der Erstlinien(Chemo-)Therapie regelhaft im Rahmen einer Best-Supportive-Care weiterbehandelt werden, falls eine weitere tumorspezifische (Chemo-)Therapie nicht infrage kommt.

Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

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: 7. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene 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 Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden 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. Februar 2018).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	1 x alle 21 Tage	17 Zyklen	1	17

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>a) Für Patienten, für die Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab angezeigt ist:</i>				
Docetaxel	1x alle 21 Tage	17 Zyklen	1	17
Nivolumab	1x alle 14 Tage	26 Zyklen	1	26
Pemetrexed	1x alle 21 Tage	17 Zyklen	1	17
Pembrolizumab	1x alle 21 Tage	17 Zyklen	1	17
<i>b) Für Patienten, für die Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nicht angezeigt ist:</i>				
Best-Supportive-Care	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	1200 mg	17	17 DFL, 1200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>a) Für Patienten, für die Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab angezeigt ist:</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² KOF	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 DFL, 160 mg
Nivolumab	3 mg/kg	228,9 mg	1 x 40 mg + 2 x 100 mg	26	26 DFL, 40 mg + 52 DFL, 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF	945,0 mg	2 x 500 mg	17	34 DFL, 500 mg
Pembrolizumab	2 mg/kg	152,6 mg	2 x 100 mg	17	34 DFL, 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>b) Für Patienten, für die Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nicht angezeigt ist:</i>					
Best-Supportive-Care	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>				
Verwendete Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche					

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.

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Atezolizumab	6.350,52 € 1200 mg, 1 DFL	5.989,34 € [1,77 € ⁵ ; 359,41 € ⁶]
Docetaxel	1.397,30 € 160 mg, 1 DFL	1.220,09 € [1,77 € ⁵ ; 175,44 € ⁶]
Nivolumab	534,88 € 40 mg, 1 DFL	504,10 € [1,77 € ⁵ ; 29,01 € ⁶]
	1.320,73 € 100 mg, 1 DFL	1.246,44 € [1,77 € ⁵ ; 72,52 € ⁶]
Pembrolizumab	3.274,02 € 100 mg, 1 DFL	3.088,54 € [1,77 € ⁵ ; 183,71 € ⁶]
Pemetrexed	2.533,24 € 500 mg, 1 DFL	2.077,31 € [1,77 € ⁵ ; 454,16 € ⁶]
Best-Supportive-Care	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>	

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{5,6}	Kosten pro Leistung ⁷	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Prämedikation⁸					
Pemetrexed					
Dexamethason ⁹ 2 x 4 mg oral	79,21 €	72,04 €	1,44 €	51	73,48 €
Folsäure ¹⁰ 350 - 1000 µg oral	14,95 €	12,25 €	0,12 € - 0,25 €	365	44,71 € - 89,43 €
Vitamin B12 ⁹ 1000 µg i.m.	7,40 €	6,71 €	0,67 €	6	4,03 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (sogenannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht

⁷ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

⁸ Laut Fachinformation zu Alimta® (Stand: Januar 2017)

⁹ Festbetrag Stufe I

¹⁰ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) 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 Beträge können in Verträgen unterschritten werden. 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. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 8. Juni 2016, eingegangen am 8. Juni 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. August 2016 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 21. Juli 2017 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 28. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 1 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2017 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 27. Dezember 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Februar 2018 statt.

Mit Schreiben vom 5. Februar 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 23. Februar 2018 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 6. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
-	21. Juli 2017	Überprüfung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	30. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Februar 2018 27. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken