

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid)**

Vom 2. April 2020

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
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 .....	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten .....	12
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>17</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere 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 15. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 3. September 2019 hat Atezolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„Tecentriq® in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Oktober 2019, 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 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von 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 Methoden<sup>1</sup> 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® in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinienbehandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Cisplatin und Etoposid

*oder*

- Carboplatin und Etoposid

#### 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:

---

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Ifosfamid, Lomustin und Vincristin.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) und eine Strahlentherapie in Betracht.

Eine PCI wird nach der vorliegenden Evidenz für diejenigen Patienten empfohlen, die auf die Erstlinienchemotherapie angesprochen haben. Es handelt sich bei der PCI somit um eine der Erstlinienchemotherapie nachgelagerte Behandlungsoption, im Fall einer kompletten oder partiellen Remission. Daneben kommen gemäß den Leitlinienempfehlungen prinzipiell weitere strahlentherapeutische Interventionen in Betracht. So wird für Patienten mit bereits initial vorliegender Hirnmetastasierung die frühzeitige Anwendung einer Schädelbestrahlung, bei Patienten mit sehr guter Remission der Fernmetastasierung auch eine Primärtumorbestrahlung oder für Patienten mit Bedarf eine symptomorientierte, palliative Bestrahlung überwiegend zur Schmerzlinderung oder Komplikationsvorbeugung empfohlen.

Die genannten strahlentherapeutischen Interventionen werden somit entweder nachgelagert zur Erstlinienchemotherapie (und in Abhängigkeit des Ansprechens auf diese) angewendet oder kommen nur für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet in Betracht. Sie werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Ihr Einsatz als zusätzliche Therapieoption bleibt hiervon unberührt.

- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – Teil A: Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease.

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

In den vorliegenden Leitlinien wird für die Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im extensiven Stadium durchweg der Einsatz von Etoposid in Kombination mit entweder Cisplatin oder Carboplatin empfohlen. Gemäß der S3-Leitlinie<sup>2</sup> können Cisplatin und Carboplatin als gleich wirksam angesehen werden,

---

<sup>2</sup> S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langvers. 1.0, 2018.

allerdings wird aufgrund der niedrigeren Nebenwirkungsrate die Anwendung von Carboplatin präferiert. Andere Leitlinien differenzieren in ihren Therapieempfehlungen dagegen nicht zwischen Carboplatin und Cisplatin.

Darüber hinaus finden sich zum Teil schwächere Empfehlungen für Irinotecan in Kombination mit einem Platinderivat (Cisplatin oder Carboplatin). Irinotecan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht zugelassen, jedoch gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig (siehe unter zu 3.). Die Verordnungsfähigkeit von Irinotecan mit einem Platinpräparat ist allerdings nur für Patienten gegeben, die in der Erstlinientherapie ein Platinpräparat und Etoposid erhalten haben und bei denen so schwerwiegende, etoposidbedingte Nebenwirkungen beobachtet wurden, dass die weitere Gabe von Etoposid mit inakzeptablen Risiken verbunden wäre. Daher kommt eine Kombinationstherapie aus Irinotecan und einem Platinpräparat nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet in Betracht.

In der Gesamtbetrachtung werden daher die Kombinationstherapien Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten und gegenwärtig noch laufenden Phase-III-Studie IMpower133 vorgelegt.

Insgesamt wurden zu Studienbeginn in die Hauptkohorte (globale Kohorte) der Studie IMpower133 403 erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) und einem ECOG-PS  $\leq 1$  eingeschlossen. Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, wenn diese behandelt und zum Zeitpunkt des Einschlusses asymptomatisch waren. Die Anteile dieser Patienten betragen in IMpower133 im Interventionsarm lediglich 8,5 % und im Vergleichsarm 8,9 %. Patienten mit nicht behandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen sowie Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  waren ausgeschlossen. Symptomatische Hirnmetastasen umfassen sowohl unkontrollierte Hirnmetastasen (i.e. mit Hirndruckzeichen), für die die Therapie mit PD-L1 Inhibitoren nicht empfohlen wird, als auch symptomatische, jedoch kontrollierte Hirnmetastasen (z.B. mit fokalen neurologische Herdsymptomen, aber ohne Hirndruck), für die die Therapie mit PD-L1 Inhibitoren nach Auffassung der klinischen Experten nicht *per se* ausgeschlossen ist. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ECOG-PS, Geschlecht und dem Vorhandensein von Hirnmetastasen.

Die Patienten des Interventionsarms erhielten über insgesamt vier Zyklen Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab allein. Die Patienten des Vergleichsarms erhielten über vier Zyklen Carboplatin in Kombination mit Etoposid und Placebo, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo.

Co-primäre Endpunkte der Studie sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Behandlung der Patienten erfolgt bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Tumorthherapie, Rückzug der Einwilligung oder bis zum Tod. Atezolizumab kann dabei im Ermessen des Prüfarztes auch nach Progression weiter verabreicht werden, sofern weiterhin ein klinischer Nutzen besteht. Hinsichtlich der Behandlung nach Ende der Studienmedikation gibt es keine Einschränkungen.

Zusätzlich zur globalen Kohorte wird eine weitere Kohorte in China (chinesische Kohorte) mit gleichem Studienprotokoll untersucht. Die Kohorte in China umfasst insgesamt 110 Patienten, von denen 57 dem Interventionsarm und 53 dem Kontrollarm zugeteilt sind. Die Rekrutierung dieser Kohorte erfolgte nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte, nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers zum Zwecke der Zulassung in China.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden die Ergebnisse zur chinesischen Kohorte unter Angabe von regulatorischen Gründen, von unterschiedlichen Baselinecharakteristika im Vergleich zur globalen Kohorte und einer mangelnden Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, jedoch ergänzend in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung dargestellt.

Die Ergebnisse zur globalen Kohorte und zur chinesischen Kohorte wurden indes vom IQWiG im Rahmen der Dossierbewertung metaanalytisch zusammengefasst. Zum einen da sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung in den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit zeigte, zum anderen da im Rahmen der Metaanalysen keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen zu beobachten war.

Im Stellungnahmeverfahren wurde die Relevanz der chinesischen Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung seitens der medizinischen Fachgesellschaften unterschiedlich eingeschätzt. Einerseits wurde, angesichts von unterschiedlichen Baselinecharakteristika zwischen den beiden Kohorten beispielsweise in Bezug auf Alter, Geschlecht, Anteilswerten von Nie-Rauchern und Patienten mit Hirnmetastasen und einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der medizinischen Versorgungsstandards, eine metaanalytische Einbeziehung der chinesischen Kohorte in die Nutzenbewertung als schwer nachvollziehbar beschrieben. Andererseits wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen möglichst die gesamte verfügbare Evidenz zu betrachten, um insbesondere aufgrund des vergleichsweise hohen Anteilswertes der chinesischen Kohorte an der Gesamtpopulation in Höhe von 20 % Verzerrungen durch Datenselektion zu vermeiden.

In der Gesamtbetrachtung zur Fragestellung der Relevanz der chinesischen Kohorte hält es der G-BA im vorliegenden Fall für sachgerecht diese in die Bewertung einzubeziehen. Dem liegt zugrunde, dass die chinesische Kohorte zunächst prinzipiell geeignet ist die Fragestellung der Nutzenbewertung mit der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zu beantworten. Weiterhin zeigt sich, wie zuvor beschrieben, keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung in den vorliegenden Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit sowie in keiner der vom IQWiG durchgeführten Metanalysen statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen. Zudem trägt die chinesische Kohorte mit 20 % der gesamten Studienpopulation in relevantem Ausmaß zu der zur Verfügung stehenden Evidenz bei.

Für die vorliegende Bewertung wird daher, sofern vorhanden, die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Kohorten der Studie IMpower133 herangezogen. Dabei liegen für beide Kohorten jeweils mehrere Datenschnitte vor. Für die globale Kohorte liegt ein erster Datenschnitt vom 24.04.2018 zur primären Analyse des PFS sowie zur Interimsanalyse des Gesamtüberlebens vor. Daneben Ergebnisse zu einem zweiten Datenschnitt vom 24.01.2019, der ursprünglich als finale Analyse des Gesamtüberlebens geplant war, jedoch im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA

angefordert wurde. Für die chinesische Kohorte entspricht der erste Datenschnitt vom 29.10.2018 der geplanten primären Analyse des PFS. Der zweite Datenschnitt vom 24.01.2019 entspricht der ersten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben. Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zur chinesischen Kohorte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ein dritter Datenschnitt vom 31.07.2019 eingereicht. Dieser stellt laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers die Grundlage für die Zulassung in China dar.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert, für das Gesamtüberleben auf Basis der Ergebnisse des Datenschnitts vom 24.01.2019 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 31.07.2019 für die chinesische Kohorte; für die Endpunkte zu Nebenwirkungen, mit Ausnahme der spezifischen UE, auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.04.2018 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 31.07.2019 für die chinesische Kohorte; für spezifische UE auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.04.2018 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 24.01.2019 für die chinesische Kohorte; für die übrigen Endpunkte auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.04.2018 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 29.10.2018 für die chinesische Kohorte.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie IMpower133 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. In der globalen Kohorte verstarben bis zum Datenschnitt vom 24.01.2019 im Interventionsarm 142 Patienten (70,6 %) und im Vergleichsarm 160 Patienten (79,2 %). Innerhalb der chinesischen Kohorte verstarben im Interventionsarm und Kontrollarm jeweils 41 Patienten (71,9 % vs. 77,4 %) zum Datenschnitt vom 31.07.2019.

In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studienkohorten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Etoposid (HR: 0,79 [95 %-KI: 0,65; 0,97],  $p = 0,026$ ).

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der Studie IMpower133 eine geringe Verlängerung des Gesamtüberlebens und damit ein geringer Zusatznutzen vor.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS stellt einen co-primären Endpunkt der Studie IMpower133 dar und ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nach RECIST oder des Todes durch jegliche Ursache. Das PFS war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im Interventionsarm der globalen Kohorte gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant um 0,9 Monate im Median verlängert (5,2 vs. 4,3 Monate im Median; (HR: 0,77 [0,62; 0,96];  $p < 0,017$ ). In der chinesischen Kohorte zeigt sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Kohorten liegt nicht vor.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden 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 der Patienten wird in der Studie IMpower133 durch die Symptomskalen der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 erhoben.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert liegt in keiner Symptomskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Für die Auswertung des Gesundheitszustands der Studienpatienten legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt zeigt sich bezüglich der Symptomatik und dem Gesundheitszustand kein Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie IMpower133 von den Patienten berichtet und mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert liegt in keiner Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.



## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

In der Studie Impower133 haben nahezu alle Patienten in den Interventions- und Kontrollarmen beider Kohorten ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende UE*

In der Studie IMpower133 haben in der globalen Kohorte ca. 37 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 35 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfahren. Bei der chinesischen Kohorte betragen die Anteilswerte ca. 37 % für den Interventionsarm und ca. 27 % für den Vergleichsarm. In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studienkohorten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) haben jeweils ca. 69 % der Patienten im Intervention- und Vergleichsarm der globalen Kohorte erfahren. Bei der chinesischen Kohorte betragen die Anteilswerte ca. 81 % für den Interventionsarm und ca. 83 % für den Vergleichsarm. In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studienkohorten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

### *Therapieabbruch wegen UE*

Im Interventionsarm der globalen Kohorte haben ca. 11 % und im Vergleichsarm ca. 3 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. In der chinesischen Kohorte haben ca. 12 % der Patienten im Interventionsarm aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung abgebrochen, im Vergleichsarm kein Patient. Somit kann für die chinesische Kohorte kein Effektschätzer berechnet werden und eine metaanalytische Auswertung zu beiden Kohorten ist nicht verfügbar. Die Bewertung basiert daher auf der Ereigniszeitanalyse zur globalen Kohorte. Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid.

In diesem Zusammenhang wird der vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme vorgetragene Einschätzung zu diesem Endpunkt, dass der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im vorliegenden Fall nicht patientenrelevant sei, weil zumeist nur die zusätzliche Gabe von Atezolizumab bzw. Placebo abgebrochen wurde, nicht gefolgt. Auch der Abbruch von einer Komponente eines Behandlungsregimes erfolgt infolge des Eintretens eines derart bedeutsamen unerwünschten Ereignisses, dass zur Folge hat, dass die Behandlung nicht mehr toleriert wird und abgebrochen werden muss. Somit stellt dieser Abbruch als Indikator für das Auftreten eines bedeutsamen unerwünschten Ereignisses ein patientenrelevantes Ereignis dar.

### *Spezifische UE*

Da vom pharmazeutischen Unternehmer insbesondere für die chinesische Kohorte nicht sämtliche erforderlichen Ereigniszeitanalysen für eine vollständige Betrachtung spezifischer UE vorgelegt wurden, erfolgt die Bewertung hierzu anhand von relativen Risiken, um eine gemeinsame Betrachtung für beide Kohorten zu ermöglichen.

Dabei zeigen sich im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bezüglich immunvermittelter UEs, immunvermittelter schwerwiegender UEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad 3 und 4).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen negative Effekte für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid durch eine Zunahme von Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich negative Effekte auch im Bereich der spezifischen UE durch eine Zunahme immunvermittelter UEs, immunvermittelter schwerwiegender UEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad 3 und 4).

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) liegen Ergebnisse der Studie Impower133 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Die Bewertung basiert, sofern möglich, auf der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden in dieser Studie untersuchten Kohorten (globale und chinesische Kohorte).

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid führt im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Etoposid zu einer im Ausmaß geringen Verlängerung des Gesamtüberlebens, die als geringer Zusatznutzen eingestuft wird.

Bezüglich der Morbidität, erhoben anhand der Messinstrumente EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 bzw. der visuellen Analogskala des EQ-5D, liegen keinerlei Unterschiede vor. Insbesondere zeigten sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Die Symptomatik beim fortgeschrittenen SCLC ist in der Regel ausgeprägt und für den Patienten belastend. Effekte auf die Symptomatik sind somit für die Patienten bedeutsam.

Auch hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich in den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 keinerlei Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Dem gegenüber stehen Nachteile bei den Abbrüchen wegen UE, zudem zeigt sich im Detail im Bereich der spezifischen UE eine Zunahme immunvermittelter UE, immunvermittelter schwerwiegender UE und immunvermittelter schwerer UE (CTCAE-Grad 3 und 4).

In der Gesamtbewertung wird festgestellt, dass der positive Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwar einerseits nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird, andererseits die Nachteile bei den Nebenwirkungen diesen positiven Effekt aber auch nicht gänzlich aufwiegen. In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA im vorliegenden Fall somit zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen überwiegt. Daher wird für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium ein geringer Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid festgestellt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten, Phase III-Studie IMpower133. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte Gesamtüberleben und Therapieabbrüche wegen UE als niedrig eingestuft. Bewertungsrelevante Unsicherheiten ergeben sich dagegen daraus, dass der Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen, die in die Studie eingeschlossen wurden sehr niedrig war und zu Patienten mit symptomatischen

Hirnmetastasen keine Daten vorliegen. Da beim kleinzelligen Lungenkarzinom die Inzidenz von Hirnmetastasen bereits initial besonders hoch und für den Krankheitsverlauf besonders relevant ist, ist dieser Umstand von besonderer Bedeutung.

Weiterhin liegen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen nur Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Alter und Geschlecht vor, zu den weiteren relevanten Subgruppenmerkmalen (Abstammung, Raucherstatus und Hirnmetastasen) dagegen nicht.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit als einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

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

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

„Tecentriq® in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie IMpower133 vor, in der Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid verglichen wird. Dabei werden in der Studie IMpower133 zwei Kohorten (globale und chinesische Kohorte) untersucht, die zur Bewertung, sofern möglich, metaanalytisch zusammengefasst wurden.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Kohorten ein statistisch signifikanter Unterschied. Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid führt zu Verlängerung des Gesamtüberlebens, die als geringer Zusatznutzen einzustufen ist.

Für die patientenberichteten Morbiditätseindpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Insbesondere zeigen sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Ebenso zeigen sich in der Endpunktkategorie Lebensqualität weder vor- noch nachteilige Effekte.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei Therapieabbrüchen wegen UE. Zudem zeigen sich im Detail Nachteile im Bereich der spezifischen UE durch eine Zunahme immunvermittelter UE.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird, jedoch gegenüber den Nachteilen überwiegt, sodass ein geringer Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid festgestellt wird.

Es bestehen Unsicherheiten durch die Unterrepräsentation von Patienten mit Hirnmetastasen, insgesamt komplett fehlenden Daten zu Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen in der Studie sowie durch fehlende Subgruppenanalysen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Daher sind die Daten insgesamt limitiert. Im Ergebnis kann daher bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

## **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).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar und liegt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die angegebene Spanne spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

## **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: 10. Dezember 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit 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.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

Von der Studie IMpower133 waren Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen ausgeschlossen. Für Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen liegen somit keine Daten vor.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2020).

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Atezolizumab in der Kombinationstherapie mit Carboplatin und Etoposid während der Induktionsphase 1.200 mg alle drei Wochen über vier Zyklen. Auf die Induktionsphase folgt eine Erhaltungsphase ohne Chemotherapie, während der Tecentriq 1.200 mg alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die

tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).<sup>3</sup> Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Etoposid	an Tag 1 -3 eines 21-Tage-Zyklus	4	3	12
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	13,4 Zyklen	1	13,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + Etoposid				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Etoposid	an Tag 1 -3 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Carboplatin + Etoposid				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Etoposid	an Tag 1 -3 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4	4 x 1200 mg
Carboplatin	400 mg/m <sup>2</sup> = 760 mg	760 mg	2 x 150 mg +	4	8 x 450 mg +
			1 x 600 mg	4	4 x 600 mg
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	13,4	13,4 x 1200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + Etoposid <sup>4</sup>					
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg +	17,4	17,4 x 100 mg +
			1 x 50 mg		17,4 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	52,2	52,2 x 200 mg
Carboplatin + Etoposid <sup>5</sup>					
Carboplatin	400 mg/m <sup>2</sup> = 760 mg	760 mg	2 x 150 mg	17,4	34,8 x 450 mg
			1 x 600 mg		17,4 x 600 mg

<sup>4</sup> Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Ann Oncol 2005; 16(7): 1069-1075

<sup>5</sup> Socinski, Mark & Smit, Egbert & Lorigan, Paul & Konduri, Kartik & Reck, Martin & Szczesna, Aleksandra & Blakely, Johnetta & Serwatowski, Piotr & Karaseva, Nina & Ciuleanu, Tudor & Jassem, Jacek & Dediu, Mircea & Hong, Shengyan & Visseren-Grul, Carla & Hanauske, Axel-Rainer & Obasaju, Coleman & Guba, Susan & Thatcher, Nick. (2009). Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Etoposide Plus Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 27. 4787-92. 10.1200/JCO.2009.23.1548.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	52,2	52,2 x 200 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 § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Atezolizumab 1200 mg	1 IFK	4.692,05 €	1,77 €	264,69 €	4.425,59 €
Carboplatin 150 mg	1IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	1IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Etoposid 200 mg	1IFK	81,62 €	1,77 €	3,35 €	76,50 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Carboplatin 150 mg	1IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	1IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Cisplatin 100 mg	1IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Cisplatin 50 mg	1IFK	47,43 €	1,77 €	1,73 €	43,93 €
Etoposid 200 mg	1IFK	81,62 €	1,77 €	3,35 €	76,50 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020

#### 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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 -4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 € -
	10 x 500 ml	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.



Nach der Hilfstaxe (Stand: 10. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägelösungen 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 2. Oktober 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 7. Oktober 2019 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 13. Januar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Februar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 25. Februar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. März 2020 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 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. März 2020 18. März 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken