

Tragende Gründe



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: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin)

Vom 2. April 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	9
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
	2.4 Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekosten	20
4.	Verfahrensablauf	20

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 5. März 2019 hat Tecentriq die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 13. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Atezolizumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. September 2019 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Atezolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Pati-

enten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2020 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 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 wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie Pembrolizumab als Monotherapie
- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

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

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie grundsätzlich die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Crizotinib, Dabrafenib, Trametinib, Bevacizumab und Pembrolizumab zur Verfügung.

Da Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven NSCLC laut vorliegendem Anwendungsgebiet vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine entsprechende zielgerichtete Therapie erhalten haben sollten, sind diese Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht einbezogen worden.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt deshalb nicht in Betracht. Die Durchführung einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

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

- Pembrolizumab: (Kombinationstherapie): Beschluss vom 19. September 2019
- Pembrolizumab (PD-L1 Expression: TPS \geq 50 %): Beschluss vom 3. August 2017
- Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16. März 2017

Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VI – Off-Label-Use, Beschluss vom 18. Oktober 2018: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

zu 4. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und des zugelassenen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab differenziert der G-BA Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend der PD-L1-Expression mit einem Trennwert von 50 % (TPS) in zwei Teilpopulationen.

In der Teilpopulation b) befinden sich ferner unterschiedliche Patientengruppen: Wildtyp-Patienten mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % sowie Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (jeweils unabhängig von der PD-L1-Expression), die bereits eine oder mehrere entsprechende zielgerichtete Therapielinien erhalten haben.

a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-platteneithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von \geq 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie

Aktuelle Leitlinien empfehlen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression von \geq 50% eine Monotherapie mit Pembrolizumab. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie auf Basis von Daten aus der Studie Keynote-024 ergab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 3. August 2017). Pembrolizumab führte zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens und verzögerte das Auftreten von schweren UEs. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ebenfalls vorteilhafte Effekte und bedeutsame Krankheitssymptome traten später auf. Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von \geq 50 % (TPS) auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie bewertet. Da sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren lässt und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich ist, wird einen Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Auf dieser Datenbasis legt der G-BA Pembrolizumab als Monotherapie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % (TPS) fest.

- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-platteneithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

Für Patienten mit einer PD-L1 Expression <50% stellt laut der vorliegenden Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cis- oder Carboplatin) mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) einen Therapiestandard dar. Aus der Evidenz lässt sich jedoch keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten.

Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patienten orientieren sollte.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) wurde auf Basis einer Meta-Analyse der beiden randomisierten, kontrollierten Studien Keynote-021G und Keynote-189 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pemetrexed plus platinhaltiger Chemotherapie festgestellt. Es zeigte sich ein Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben, dessen Ausmaß aufgrund vorliegender Subgruppenanalysen und deren relevanter Unsicherheiten nicht quantifizierbar war. Bei der Festlegung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass eine Meta-Analyse von zwei randomisierten, kontrollierten Studien die Datenbasis für diese Teilpopulation bildet. Des Weiteren wurde in den Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung von klinischen Experten ausgeführt, dass Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie einen weiteren Behandlungsstandard in der Versorgung darstellt. Daher sieht der G-BA auch diese Therapieoption als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet an.

Nab-Paclitaxel ist in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLCs zugelassen. In den Leitlinien wird diese Kombination im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, daher stuft der G-BA nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Bevacizumab ist nicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Leitlinien beschreiben Bevacizumab (zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie) lediglich als eine mögliche Therapieoption für ausgesuchte Patienten. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko steht eine unklare Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber. Auf Basis der vorliegenden Evidenz stellt Bevacizumab keine Standardtherapie im geplanten Anwendungsgebiet dar.

Auf Basis von Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten lässt sich ableiten, dass Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC primär die zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieoptionen (Tyrosinkinaseinhibitoren) ausschöpfen sollten. Für eine darauffolgende (chemotherapeutische) Erstlinienbehandlung gibt es keine Behandlungsempfehlungen, die auf hochwertiger Evidenz beruhen. Unter Berücksichtigung, dass sich eine zielgerichtete Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor deutlich vom pharmakologischen Ansatz einer Chemotherapie unterscheidet, kommen laut aktueller Leitlinien prinzipiell alle zugelassenen Therapieoptionen infrage, die auch nicht vorbehandelten Patienten ohne aktivierende Mutationen zur Verfügung stehen.

Da Atezolizumab laut vorliegendem Anwendungsgebiet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin angewendet wird, kommen Monochemotherapien wie

Gemcitabin oder Vinorelbin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Als Zielpopulation für eine Behandlung mit der Kombinationstherapie aus vier Wirkstoffen werden vorwiegend Patienten mit einem guten Allgemeinzustand angesehen.

Der G-BA hat deshalb für Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) sowie für Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese für die Teilpopulation b) um Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ergänzt.

Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung des Beschlusses zu Pembrolizumab vom 19. September 2019 und des in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten vorgebrachten Stellenwerts von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie in der Versorgung.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie

Für die Behandlung von Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor, da er keine geeigneten Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren konnte. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

Für die Behandlung von Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven

NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab legt der pharmazeutische Unternehmer einen direkten Vergleich zweier Arme der Studie IMpower150 vor. Bei der Studie IMpower150 handelt es sich um eine noch laufende, randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie. Die Studie wurde im März 2015 begonnen und umfasst drei Gruppen mit insgesamt 1202 Patienten. Laut Einschlusskriterien wurden in der Studie Erwachsene mit einem metastasierten, nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV untersucht. Der Einschluss erfolgte unabhängig von PD-L1-Expression sowie von einer EGFR- oder ALK-Tumormutation, jedoch sollte die Expression bzw. der Mutationsstatus bekannt sein. Es wurden nur Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 aufgenommen. Die Studie wird weltweit in 26 Ländern durchgeführt.

In der Studie IMpower150 wurde die PD-L1-Expression im Tumorgewebe über den Anteil PD-L1-positiver Tumorzellen (TC) und PD-L1-positiver Immunzellen (IC) bestimmt. Eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers als Annäherung an einen Tumor Proportion Score (TPS) $< 50\%$ angesehen. Komplementär dazu wird eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 durch den pharmazeutischen Unternehmer als Annäherung an eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gemäß TPS gewertet. Es wird kritisch gesehen, dass eine nachvollziehbare und stichhaltige Begründung, inwieweit insbesondere eine PD-L1-Expression von IC3 tatsächlich einer Annäherung an einen TPS $\geq 50\%$ entspricht, durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt wurde.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Gruppe Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab der Gruppe Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab im Rahmen eines direkten Vergleiches gegenübergestellt. Der Vergleich mit Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßige Vergleichstherapie, die hiermit nicht adäquat umgesetzt wird. Der direkte Vergleich wird demzufolge nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie E4599 vor. Die Studie E4599 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Paclitaxel + Carboplatin mit Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin. Laut Einschlusskriterien sollten Erwachsene mit einem anders als plattenepithelial klassifizierten NSCLC eingeschlossen werden, die eine fortgeschrittene, metastasierte oder rezidierte Erkrankung hatten. Es wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS ≤ 1 aufgenommen. Eine vorangegangene systemische Chemotherapie war nicht erlaubt. Die Studie wurde von 2001 bis 2005 in Puerto Rico, Südafrika und den USA durchgeführt. Die PD-L1-Expression als auch der EGFR- und ALK-Mutationsstatus sind unbekannt.

Zum Nachweis eines Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin + Paclitaxel aus der Studie E4599 über den Brückenkompator Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin aus der Studie IMpower150 vor. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist nicht verwertbar.

Dieser Beurteilung liegen zum einen Unterschiede in der Versorgung des NSCLCs zugrunde. Zwischen den jeweils letzten Datenschnitten der beiden Studien liegt ein Zeitraum von etwa 12 Jahren. Innerhalb dieser Zeit kam es zu wesentlichen Änderungen bzw. Neuerungen in der Versorgung des NSCLC, was sich u.a. in unterschiedlichen Vor- und Folgetherapien widerspiegelt.

Ein Einschlusskriterium für die IMpower150 Studie war, dass Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation nur nach Versagen einer vorherigen entsprechenden zielgerichteten Therapie aufgenommen wurden. Diese zielgerichteten Vortherapien standen Patienten der Studie E4599 nicht zur Verfügung. Für die Studie E4599 bleibt somit der Anteil an Patien-

ten mit EGFR- oder ALK-mutierten Tumoren, die für eine zielgerichtete Therapie vor Studieneinschluss grundsätzlich infrage gekommen wären, unklar. Bei den Folgetherapien verhält es sich ähnlich. So wurden in der IMpower150 35% der Patienten mit einer Immuntherapie und 9% der Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer zielgerichteten Folgetherapie behandelt. Diese Behandlungsoptionen waren für Patienten der E4599 Studie noch nicht verfügbar.

Des Weiteren werden die Patientencharakteristika der beiden Studien als nicht hinreichend ähnlich angesehen. In die Studie IMpower150 wurden ausschließlich Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC eingeschlossen, wohingegen dies kein Einschlusskriterium für die Studie E4599 war. In der Studie E4599 wurde nur das nachgewiesene plattenepitheliale Karzinom explizit ausgeschlossen. Ferner fehlen Angaben zu weiteren Merkmalen wie Raucherstatus, Zeit seit Diagnose der Erkrankung sowie Tumorgröße zu Studienbeginn und Begleitbehandlungen in der Studie E4599.

Zusammenfassend können die Studien IMpower150 und E4599 nicht als hinreichend ähnlich angesehen werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist somit nicht verwertbar. Auf dieser Datenbasis ist es nicht möglich, einen Zusatznutzen für Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Daher ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes des Arzneimittels Tecentriq mit dem Wirkstoff Atezolizumab. Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie
- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Pembrolizumab als Monotherapie

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinations-therapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen)

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der noch laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Parallelgruppenstudie IMpower150 vor. Laut Einschlusskriterien wurden in der Studie Erwachsene mit einem metastasierten, nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV untersucht. Des Weiteren wird die randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie E4599 zum Vergleich von Paclitaxel + Carboplatin mit Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin dargestellt. Laut Einschlusskriterien sollten Erwachsene mit einem anders als plattenepithelial klassifizierten NSCLC eingeschlossen werden, die eine fortgeschrittene, metastasierte oder rezidierte Erkrankung hatten.

In der Studie IMpower150 erfolgt ein direkter Vergleich von Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab gegenüber Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab, was nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, die Bevacizumab ausschließt. Der direkte Vergleich wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ferner wird ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Carboplatin + Paclitaxel aus der Studie E4599 über den Brückenkomparator Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin aus der Studie IMpower150 vorgelegt. Aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume der Studiendurchführungen und damit einhergehender Unterschiede in der Versorgung des NSCLC im historischen Verlauf und der nicht hinreichend ähnlichen Patientencharakteristika zwischen den beiden Studien sowie Unklarheiten bezüglich weiterer Faktoren ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht verwertbar. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

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 (Pembrolizumab: 19. September 2019; Osimertinib: 17. Januar 2019; Alectinib: 21. Juni 2018; Ceritinib: 01. Februar 2018) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2019 mit 56 979 Patienten aus den Tragenden Gründen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (D-447, Beschluss des G-BA vom 19.09.2019, Dossierbewertung IQWiG: A19-30) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über 9 Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 bis 82 %.²

² Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019

2. Davon befinden sich 49,2 % der Patienten im Stadium IV.³
3. Der Anteil von aktivierenden EGFR-Mutationen liegt bei ungefähr 4,9 bis 10,3 %.^{2,4}
4. Der Anteil der ALK-Translokationen liegt bei ungefähr 2 bis 3,9 %.⁵
5. Für die Teilpopulation a) wird von Teilschritt 2 die Summe der Treibermutationen aus den Teilschritten 3 und 4 abgezogen.
6. Eine nicht-plattenepitheliale Histologie weisen 63,1% der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV auf.⁶
7. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 bis 78,5 % der Fälle durchgeführt.³
- 8a. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS < 50 %) beträgt 71,1 %.³
- 8b. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) beträgt 28,9 %.³
9. Anteil der GKV-Patienten: 85,9 %.⁷

Daraus ergeben sich für

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, Erstlinientherapie
 - ca. 2320 bis 2640 Patienten
- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie
 - ca. 6670 bis 6950 Patienten

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/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 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.

³ Beschluss zu Pembrolizumab vom 03.08.2017

⁴ Angaben basieren auf den von der Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) unabhängigen Anteilswerten

⁵ Beschluss zu Crizotinib vom 16.06.2016

⁶ Beschluss zu Nivolumab vom 20.10.2016

⁷ Beschluss zu Pembrolizumab vom 19.09.2019

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 10. Januar 2020).

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

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung wird das dreiwöchige Therapieschema herangezogen.

Laut Fachinformation (Cisplatin Accord (Stand: 07/2017) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m², in Kombination mit Docetaxel und Pemetrexed 75 mg/m² und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m².

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Induktionstherapie</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6 Zyklen	1	4 - 6
+ Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6 Zyklen	1	4 – 6
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6 Zyklen	1	4 – 6
+ Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6 Zyklen	1	4 – 6
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4 Zyklen	1	11,4 – 13,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4 Zyklen	1	11,4 – 13,4
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie				
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Vinoreblin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	3	52,2

Verbrauch:

Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m² (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.⁸

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4 – 6	4 x 1200 mg – 6 x 1200 mg
+ Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4 – 6	4 x 600 mg + 4 x 450 mg – 6 x 600 mg + 6 x 450 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4 – 6	4 x 150 mg + 8 x 100 mg – 6 x 150 mg + 12 x 100 mg
+ Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg oder 15 mg/kg = 1155 mg	577,5 mg oder 1155 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg oder 3 x 400 mg	4 – 6	4 x 400 mg + 8 x 100 mg – 6 x 400 mg + 12 x 100 mg oder 12 x 400 mg –

⁸ <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179005.html>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					18 x 400 mg
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1200 mg – 13,4 x 1200 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg oder 15 mg/kg = 1155 mg	577,5 mg oder 1155 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg oder 3 x 400 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg oder 34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie					
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg
+ Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
+ Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2000 mg + 69,6 x 200 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
+ Vinoreblin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34,8	34,8 x 50 mg
	30 mg/m ² = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg
+ Nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	1 IFK	4.692,05 €	1,77 €	264,69 €	4.425,59 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	227,97 €	1,77 €	10,29 €	215,91 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	360,27 €	1,77 €	16,57 €	341,93 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	535,31 €	1,77 €	24,88 €	508,66 €

Bezeichnung der Therapie	Pa- ckungs- größe	Kosten (Apothe- kenabga- bepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetz- lich vorge- schriebener Rabatte
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	446,21 €	1,77 €	24,09 €	420,35 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1633,01 €	1,77 €	89,99 €	1541,25 €
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	1 IFK	4.692,05 €	1,77 €	264,69 €	4.425,59 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	474,17 €	1,77 €	25,64 €	446,76 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1.689,86 €	1,77 €	93,23 €	1.594,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-platteneithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie					
Pembrolizumab	1 IFK	3.083,93 €	1,77 €	172,85 €	2.909,31 €
b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-platteneithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie					
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,26 €	1,77 €	0,30 €	15,19 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,43 €	1,77 €	1,73 €	43,93 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	227,97 €	1,77 €	10,29 €	215,91 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Docetaxel	1 IFK	1.397,36 €	1,77 €	175,44 €	1.220,15 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,57 €	1,77 €	0,83 €	25,97 €
Gemcitabin 2000 mg	1 IFK	193,96 €	1,77 €	8,68 €	183,51 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	360,27 €	1,77 €	16,57 €	341,93 €

Bezeichnung der Therapie	Pa- ckungs- größe	Kosten (Apothe- kenabga- bepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetz- lich vorge- schriebener Rabatte
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	535,31 €	1,77 €	24,88 €	508,66 €
Pemetrexed	1 PIK	2.533,30€	1,77 €	558,64 €	1.972,89 €
Vinorelbin 10 mg	10 IFK	293,74 €	1,77 €	13,42 €	278,55 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	1.424,29 €	1,77 €	67,07 €	1.355,45 €
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin 450 mg	1 IFK	227,97 €	1,77 €	10,29 €	215,91 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Nab-Paclitaxel	1 PIS	429,09 €	1,77 €	52,91 €	374,41 €

Stand Lauer-Tab: 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 (so genannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB 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 INF	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 INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg ⁹	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €	17,4	81,32 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,62 €	1,77 €	1,97 €	14,88 €	17,4	103,56 €
Ranitidin 50 mg i.v.	5 IFK	15,08 €	1,77 €	0,19 €	13,12 €	17,4	45,66 €
Pemetrexed							
Dexamethason ⁷ 2 x 4 mg	100 TAB 4 mg	79,27 €	1,77 €	5,40 €	72,10 €	52,2	75,27 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag ¹⁰	100 x 400 µg TAB	15,96 €	0,80 €	2,34 €	12,82 €	365	46,79 € - 93,59 €
Vitamin B12 ⁷ 1.000 µg/Tag	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,33 €	6,70 €	6	4,02 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

⁹ Festbetrag

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.

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 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juni 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. September 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. September 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 27. Dezember 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2020 statt.

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	26. Juni 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Februar 2020 4. März 2020 17. 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