

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:
hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit
Bevacizumab)

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4 Therapiekosten	15
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19

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:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq) wurde am 1. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. Oktober 2020 hat Atezolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. November 2020, 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

„Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Atezolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC – hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

siehe neues zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

- Sorafenib oder Lenvatinib

- b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

- Best-Supportive-Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms die Wirkstoffe Sorafenib, Mitomycin und Lenvatinib zur Verfügung.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab liegt folgender Beschluss des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor:

- Lenvatinib – Beschluss vom 22. März 2019

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde in der vorliegenden Indikation durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Gemäß der vorliegenden Evidenz bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für die Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen.

Patientengruppe a

Laut den aktuellen Leitlinien kommt für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium B oder C und mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) eine systemische Therapie in Frage. Gemäß der vorliegenden Evidenz zur Erstlinientherapie in diesem Anwendungsgebiet kommen sowohl Sorafenib als auch Lenvatinib als eine Standardtherapie in Betracht. Sorafenib zeigte einen Überlebensvorteil gegenüber Placebo und wurde 2007 zugelassen. Für das demgegenüber noch recht neue Lenvatinib wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Sorafenib für Patienten mit Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie durch den G-BA festgestellt. In Leitlinien wird Lenvatinib für die Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms entsprechend seiner Zulassung empfohlen. Zudem weist Sorafenib laut medizinischer Fachkreise ein spezifisches, therapielimitierendes Nebenwirkungsprofil auf, von dem sich das spezifische Nebenwirkungsprofil von Lenvatinib qualitativ unterscheidet, was den Stellenwert von Lenvatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Versorgung begründet. Lenvatinib wird daher neben Sorafenib als eine weitere gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet, obwohl für Lenvatinib in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte.

Patientengruppe b

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen in aktuellen Leitlinien kann eine systemische Therapie für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B) nicht empfohlen werden. Daher wird ausschließlich Best-Supportive-Care für Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Beschreibung der Studie IMbrave150

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Sorafenib hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der offenen, randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie IMbrave150 vorgelegt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und / oder nicht resezierbarem HCC eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben. Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss waren eine Klassifikation in Child-Pugh-Stadium A und ein Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1.

In die globale Kohorte wurden 501 Patienten einer Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab (N = 336) bzw. mit Sorafenib (N = 165) im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt. Dabei wurde eine Stratifizierung nach Region (Asien ohne Japan / Rest der Welt), makrovaskuläre Invasion und / oder extrahepatische Ausbreitung (vorhanden / nicht vorhanden), Alpha-Fetoprotein (AFP; < 400 ng/ml / ≥ 400 ng/ml), ECOG-PS (0 / 1) vorgenommen. Neben dieser globalen Kohorte gab es eine chinesische Kohorte („China-Erweiterungskohorte) mit identischem Studienprotokoll. Die chinesische Kohorte (N = 194) hat eine sehr große Überschneidung von n = 137 mit der globalen Kohorte. Lediglich 57 Patienten wurden ausschließlich in der chinesischen Kohorte ausgewertet. Die Daten der chinesischen Kohorte wurden in einem separaten Studienbericht ausgewertet. Der pharmazeutische Unternehmer zieht ausschließlich die Ergebnisse der globalen Kohorte zur Ableitung des Zusatznutzens mit der Begründung heran, dass die zusätzlichen 57 Patienten der „China-Erweiterungskohorte“ kein Bestandteil der Daten für die EMA-Zulassung gewesen sind. Die IQWiG-Nutzenbewertung betrachtet die Patienten der chinesischen Kohorte, die nicht Teil der globalen Kohorte sind (n = 57) als eine relevante Teilpopulation der Studie IMbrave150. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier entsprechende zusammenfassende Analysen auf Basis von individuellen Patientendaten vorgelegt, in die alle in die Studie IMbrave150 eingeschlossenen Patienten eingehen (Gesamtpopulation: 501 Patienten der globalen Kohorte + 57 Patienten der chinesischen Kohorte, die nicht gleichzeitig Patienten in der globalen Kohorte sind). Diese Analysen wurden in die Nutzenbewertung einbezogen.

Die Behandlung erfolgte bis zum Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Tod.

Ko-primäre Endpunkte in der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

In der globalen Kohorte liegen zu folgenden Datenschnitten Auswertungen vor:

- 1. Datenschnitt vom 29.08.2019: primäre Analyse des PFS und finale Analyse des Gesamtüberlebens
- 3-Monate-Sicherheitsupdate der FDA vom 29.11.2019; nur Auswertungen zu UEs
- 2. Datenschnitt vom 31.08.2020: Analyse u. a. des Gesamtüberlebens und PFS im Rahmen der Zulassung auf Verlangen der EMA

In der chinesischen Kohorte liegen zu folgendem Datenschnitt Auswertungen vor:

- 1. Datenschnitt vom 29.08.2019: Analyse des PFS (geplant zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS in der globalen Kohorte)

Der pU hat im Stellungnahmeverfahren Daten zum Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation (501 Patienten der globalen Kohorte + 57 Patienten aus der chinesischen Kohorte, die nicht gleichzeitig Patienten in der globalen Kohorte sind) der Studie IMbrave150 zum Datenschnitt 31.08.2020 nachgereicht. Damit erfolgt die Nutzenbewertung grundsätzlich auf Basis der zusammenfassenden Analyse beider Kohorten (Gesamtpopulation: 501 Patienten der globalen Kohorte + 57 Patienten der chinesischen Kohorte, die nicht gleichzeitig Patienten in der globalen Kohorte sind) der Studie IMbrave150.

Zum PD-L1-Expressionsstatus

Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Auswertungen in Bezug auf die PD-L1-Expression vorgelegt. Eine explorative PD-L1-Expressionsanalyse von 40 % der Patienten aus der IMbrave150-Studie deutet an, dass die Patienten mit höherer PD-L1-Expression (≥ 1 %) bezüglich der Wirksamkeit stärker profitieren als Patienten mit negativem PD-L1-Expressions-Status (< 1 %). Die EMA weist im EPAR² diesbezüglich darauf hin, dass aus dieser explorativen Analyse keine zuverlässigen Schlussfolgerungen abgeleitet werden können, weil nur von 40 % der Patienten entsprechende Biopsien zur Verfügung stehen und fordert daher weitere Auswertungen der Wirksamkeitsdaten nach PD-L1-Expressionsstatus von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Vor dem Hintergrund des bekannten prädiktiven Stellenwerts der PD-L1-Expression für eine Behandlung mit Atezolizumab in anderen Anwendungsgebieten, wären diesebezügliche Daten wünschenswert gewesen.

² European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report: Tecentriq. 17. September 2020, Seiten 122 und 123

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Mortalität

Das Gesamtüberleben war einer der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie IMbrave150 und als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert.

Das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation zum Datenschnitt 31.08.2020 war in der Atezolizumab + Bevacizumab-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

Dabei zeigt sich in den Subgruppenanalysen für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Vor dem Hintergrund, dass insgesamt aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben in der Studie IMbrave150 vorliegen, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse zum Datenschnitt vom 31.08.2020 für die Patienten der Gesamtpopulation der Studie.

Durch eine Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab zeigt sich eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC war in der Studie IMbrave150 präspezifiziert; als Stratifikationsfaktor für die Randomisierung wurde das Merkmal Ätiologie des HCC nicht herangezogen.

Die Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie des HCC wurde in der Subgruppenanalyse im Endpunkt Gesamtüberleben beobachtet und zeigte sich darüber hinaus in keinem weiteren Endpunkt.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Experten zu den Subgruppenergebnissen für Patienten mit viraler Ätiologie und nicht viraler Ätiologie des HCC werden diese nicht als ausreichend belastbar erachtet, um in der Gesamtbewertung eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vorzunehmen. Diese Subgruppenergebnisse werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war einer der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien v1.1.

Das PFS war in der Atezolizumab + Bevacizumab-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie IMbrave150 über den Endpunkt Gesamtüberleben

als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

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 wurde in der Studie IMbrave150 durch die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-HCC18 erhoben.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).

Für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö des EORTC QLQ-C30, die Symptomskalen Ikterus, abdominale Schwellung des EORTC QLQ-HCC18 und die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Die Symptomskala Schmerz wird sowohl über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 als auch den –HCC18 erhoben. Für beide Symptomskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Für die Symptomskalen Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 sowie die Symptomskala Fieber des EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zeigt sich eine relevante Verbesserung in der Symptomatik durch positive Effekte auf viele Endpunkte unter der Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie IMbrave150 wurde der Gesundheitszustand mit dem Fragebogen EQ-5D VAS erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, dar. Diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Responderanalyse zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand bei einer MID von 10 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 Punkte nachgereicht. Auch diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Es zeigt sich bezüglich

dieses Responsekriteriums für den Endpunkt Gesundheitszustand ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands ein bedeutsamer Vorteil vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMbrave150 mittels des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-HCC18 ermittelt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den EORTC QLQ-C30 und –HCC18 Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte vor. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den globalen Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30, sowie die Funktionsskalen Körperbild und Ernährung des EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Für die Funktionsskala Sexualeben des EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt lässt sich in der Endpunktkategorie Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil für Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib ableiten.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte zu Nebenwirkungen erfolgte für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) bzw. zuzüglich 30 Tage für weitere UEs.

Unerwünschten Ereignisse (UE)

In der Studie IMbrave150 haben im Interventionsarm 98,1 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Im Vergleichsarm waren es 98,3 % der Patienten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Immunvermittelte UEs und Blutungen

Für immunvermittelte UEs liegt keine zusammenfassende Analyse der Ereignisse vor, sondern lediglich Ergebnisse für einzelne immunvermittelte UEs für Atezolizumab, welche für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Eine abschließende Beurteilung der immunvermittelten UEs ist daher nicht möglich.

Für die Endpunkte zu Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hand-Fuß-Syndrom

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Weitere spezifische UEs

Für die Endpunkte Alopezie, Diarrhö und Bilirubin im Blut erhöht und für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

In der Gesamtschau zeigt sich bei den Nebenwirkungen hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Für eine vollständige Bewertung der Nebenwirkungen wäre eine für die Nutzenbewertung geeignete zusammenfassende Analyse der immunvermittelten Nebenwirkungen erforderlich.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib in der Population der Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie IMbrave150 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Zusätzlich zeigt sich in einer Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die vorliegenden Subgruppenergebnisse zur Ätiologie des HCC werden derzeit als nicht ausreichend belastbar erachtet, um eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können.

In der Kategorie Morbidität ergeben sich relevante Verbesserungen in der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-HCC18) durch positive Effekte auf viele Endpunkte und im Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ 5D-VAS) unter Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ebenfalls positive Effekte der Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib, welche für die patientenberichteten Endpunkte globalen Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, Körperbild und Ernährung beobachtet wurden. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein bedeutsamer Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Im Detail zeigen sich bei

den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile für Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA für Atezolizumab + Bevacizumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten Phase-III-Studie IMbrave-150.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig bewertet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben bestehen Unsicherheiten bezüglich des Effektes von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal „Ätiologie des HCC“.

Für die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt aufgrund des großen Ausmaßes der in sehr vielen Einzelitems der EORTC-Fragebögen gezeigten positiven Effekte eine hohe Aussagesicherheit vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen trägt insbesondere bei dem Abbruch wegen UEs das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotential bei. Zudem fehlen für eine vergleichende Nutzenbewertung geeignete Auswertungen zu immunvermittelten Nebenwirkungen, was die Aussagesicherheit zur Wertung der Nebenwirkungen herabsetzt.

In der Gesamtbetrachtung wird trotz der benannten Unsicherheiten die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Hinweis eingestuft.

b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie liegen keine Daten vor.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes mit dem Wirkstoff Atezolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC – hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie
- b) erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Patientenpopulation a)

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

- Sorafenib oder Lenvatinib

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT IMbrave150 vor, in der Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab mit Sorafenib verglichen wurde.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Zusätzlich zeigt sich in einer Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die vorliegenden Subgruppenergebnisse zur Ätiologie des HCC werden derzeit als nicht ausreichend belastbar erachtet, um eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können.

In der Kategorie Morbidität ergeben sich relevante Verbesserungen in der Symptomatik durch positive Effekte auf viele Endpunkte und im Gesundheitszustand unter Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein bedeutsamer Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile für Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA für Atezolizumab + Bevacizumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib fest.

Es kann in Bezug auf die Aussagesicherheit trotz Unsicherheiten ein Hinweis abgeleitet werden.

Insgesamt wird somit für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Patientenpopulation b

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

- Best-Supportive-Care

Es liegen aus der Studie IMbrave150 keine Daten vor, auf deren Basis die Bewertung der Patientenpopulation vorgenommen werden kann.

Somit ist ein Zusatznutzen für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab nicht belegt.

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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG sowie im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Angaben zugrunde gelegt.

Die in der Dossierbewertung angegebene Spanne der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation (1.712 bis 4.390 Patienten) liegt etwas niedriger als jene im vorherigen Verfahren zu Lenvatinib aus dem Jahr 2018 im selben Anwendungsgebiet (2.438 bis 4.785 Patienten). Dies liegt im Wesentlichen am niedrigeren Anteil der Patienten mit HCC an Betroffenen mit Leberkarzinom und an der deutlich niedrigeren Spanne für den Anteil der Patienten mit BCLC-Stadium C. Außerdem wurden im Lenvatinib-Verfahren zwar die neu erkrankten Patienten aus den Vorjahren nicht berücksichtigt, jedoch die Obergrenze auf Basis der Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz des Betrachtungsjahres berechnet.

Die Untergrenze in der Bewertung zu Lenvatinib wurde aufgrund methodischer Mängel als unterschätzt bewertet. Im vorliegenden Verfahren zu Atezolizumab werden diese Mängel durch die Berücksichtigung der progredienten Patientengruppe aus den Vorjahren behoben. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer für den Anteil der Betroffenen mit HCC aktuellere Angaben zugrunde.

Mit den durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Angaben zu den Patientenzahlen wird eine breitere Spanne für den Anteil der Patienten mit BCLC-Stadium C (24,3 % bis 46,0 %) berücksichtigt. Damit wird der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung getragen. Es ergibt sich eine höhere Obergrenze (4.961 Patienten) und insgesamt eine breitere Spanne für die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zusammenfassend stellt die ermittelte Untergrenze der Patienten eine plausiblere Schätzung als im Verfahren zu Lenvatinib dar. Durch die Verwendung der breiteren Spanne für den Anteil der Patienten mit BCLC-Stadium C ergibt sich eine höhere Obergrenze, die in der Größenordnung der im Dossier zu Lenvatinib angegebenen Obergrenze liegt.

Insgesamt liegen Unter- und Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung.

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: 27. Januar 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom erfahrene Fachärzte für Gastroenterologie 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 und der Patientenpass enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

Patienten, die mit Bevacizumab behandelt werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Patienten mit HCC sollte vor Beginn der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ein Screening auf Ösophagusvarizen und deren anschließende Behandlung entsprechend der klinischen Praxis durchgeführt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2021).

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.

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

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).³

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a)				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Patientenpopulation b)				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Lenvatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sorafenib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a)					
Atezolizumab	1.200 mg	1.200 mg	1 x 1.200 mg	17,4	17,4 x 1.200 mg
Bevacizumab	15 mg/kg = 1.155 mg	1.155 mg	3 x 400 mg	17,4	52,2 x 400 mg
Patientenpopulation b)					
Atezolizumab	1.200 mg	1.200 mg	1 x 1.200 mg	17,4	17,4 x 1.200 mg
Bevacizumab	15 mg/kg = 1.155 mg	1.155 mg	3 x 400 mg	17,4	52,2 x 400 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Lenvatinib	12 mg	12 mg	3 x 4 mg	365	1.095 x 4 mg
Sorafenib	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1.460 x 200 mg
Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

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	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab 1.200 mg	1 IFK	4.128,95 €	1,77 €	232,53 €	3.894,65 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1.553,06 €	1,77 €	85,42 €	1.465,87 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lenvatinib 4 mg	30 HKP	1.626,28 €	1,77 €	89,60 €	1.534,91 €
Sorafenib 200 mg	112 FTA	4.874,38 €	1,77 €	275,10 €	4.597,51 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2021

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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfssteuer“, 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 Hilfssteuer in ihrer aktuell gültigen Fassung 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 8. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 23. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. November 2020 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 25. Februar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 7. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. April 2021 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 11. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. April 2021 20. April 2021 04. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken