

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: Nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$ auf TC oder $\geq 10\%$
auf IC, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie)

Vom 19. November 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..... | 4 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 10 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung..... | 18 |
| 2.2 | Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 19 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 20 |
| 2.4 | Therapiekosten | 20 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 31 |
| 4. | Verfahrensablauf | 31 |

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 1. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 30. April 2021 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 19. Mai 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Atezolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK (Anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Ein Erratum der Nutzenbewertung des IQWiGs (Version 2.0) wurde am 10. September 2021 veröffentlicht. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und

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

die keine EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK (Anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.11.2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) 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 Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie)
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Erwachsene mit plattenepithelialer Histologie)
oder
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Erwachsene mit ECOG Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Atezolizumab folgende Wirkstoffe zugelassen: Bevacizumab, Cemiplimab, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Entrectinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Ipilimumab, Mitomycin, Nivolumab, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Trametinib, Vindesin, Vinorelbin
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt deshalb nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie oder Operation als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Nivolumab: Beschluss vom 3. Juni 2021
 - Ipilimumab: Beschluss vom 3. Juni 2021
 - Entrectinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 18. Februar 2021
 - Atezolizumab: Beschlüsse vom 2. April 2020
 - Pembrolizumab: Beschlüsse 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

Richtlinien:

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

Von den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

In der Erstlinienbehandlung wird aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen (bzw. einem Tumor Proportion Score [TPS] von 50 %) differenziert:

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Aktuelle Leitlinien empfehlen für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von \geq 50 % unabhängig vom histologischen Status eine Pembrolizumab-Monotherapie. Bei der entsprechenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab, basierend auf der Studie KEYNOTE-024, ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Beschluss vom 3. August 2017). Pembrolizumab führte hierbei zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, verzögerte das Auftreten bedeutsamer Krankheitssymptome sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) und zeigte vorteilhafte Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Damit stellt die Pembrolizumab-Monotherapie einen aktuellen Therapiestandard dar und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Pembrolizumab ist nur für das metastasierte NSCLC mit einer PD-L1 Expression von \geq 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS \geq 50 % zugelassen.

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit nicht-plattenepithelalem NSCLC mit einer PD-L1-Expression von \geq 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS \geq 50 % 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 ließ und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich war, wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund dieser Datenbasis wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und platinhaltiger Chemotherapie derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientenpopulation erachtet.

Für das plattenepitheliale NSCLC ist zudem die Kombination aus Pembrolizumab plus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird für die vorliegende Patientenpopulation daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Zudem ist für das nicht-plattenepitheliale, metastasierte NSCLC Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Atezolizumab ist zudem in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Daher werden diese beiden Kombinationstherapien nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

Als weitere Kombinationstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zugelassen. Auch für diese Kombinationstherapie lagen für die vorliegende Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Mit G-BA Beschluss vom 3. Juni 2021 konnte daher kein Zusatznutzen festgestellt werden. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe angesehen.

In der Gesamtschau wird eine Monotherapie mit Pembrolizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression \geq 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Spezifische Empfehlungen für Patientinnen und Patienten, die eine PD-L1-Expression auf \geq 10 % der tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen, sind in der vorliegenden Evidenz derzeit nicht enthalten. Daher werden für Erwachsene mit einer PD-L1-Expression auf \geq 10 % der tumorinfiltrierenden Immunzellen auch jene Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen, die für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.

Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression < 50% auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 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 Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten orientieren sollte. 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 Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50% auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % ein.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 19. September 2019 auf Basis einer Meta-Analyse der beiden randomisierten, kontrollierten Studien Keynote-021G und Keynote-189 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Erwachsene mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % ausgesprochen. Gegenüber Pemetrexed plus platinhaltiger Chemotherapie 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 von klinischen Experten im Rahmen der Nutzenbewertungen zu Atezolizumab (Beschluss vom 2. April 2020) 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 für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % an.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel wurde für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für das plattenepitheliale NSCLC ausgesprochen. Auf Basis der Studie KEYNOTE 407 zeigte sich ein Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben. Derzeit geht aus den in der Recherche und Synopse der Evidenz identifizierten Leitlinien noch keine eindeutige bzw. einhellige Empfehlung für den Einsatz der genannten Kombinationstherapie hervor. Jedoch wird angesichts der im Rahmen des Beschlusses über die Nutzenbewertung dargelegten positiven Behandlungseffekte der Kombination aus Pembrolizumab und Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel diese für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % als eine zweckmäßige Vergleichstherapie (nur bei plattenepithelialer Histologie) angesehen.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % ausgesprochen, da keine verwertbaren Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird somit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bewertet.

Für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % ausgesprochen. In der Gesamtschau zeigten sich für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität und Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Nachteile bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden für die Patientinnen und Patienten als bedeutsam angesehen. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Für die Kombinationstherapie Nivolumab, Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie hat der G-BA mit Beschluss vom 3. Juni 2021 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % festgestellt. Es zeigte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben, welcher als deutliche Verbesserung des Nutzens gegenüber platinbasierter Chemotherapie bewertet wurde. Dagegen wurden relevante Nachteile

in den Nebenwirkungsendpunkten festgestellt, welche als bedeutsam und für die Patientinnen und Patienten als belastend gewertet wurden. In einer Abwägungsentscheidung stellten die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen den Zusatznutzen durch die Verbesserung im Gesamtüberleben nicht infrage, führten jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Da Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie eine recht neue Behandlungsoption darstellt, deren therapeutischer Stellenwert noch nicht abschließend beurteilt werden kann, wird diese Kombinationstherapie derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Für Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-Performance Status (PS) 2) gibt es keine eindeutigen Empfehlungen in den Leitlinien. Vor dem Hintergrund des Toxizitätsprofils einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen sollte hier eine Abwägung unter Berücksichtigung patientenindividueller Kriterien erfolgen. Diesbezüglich wird für Patienten mit ECOG-PS 2 alternativ zur Kombinationschemotherapie eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin als zweckmäßig angesehen.

In der Gesamtschau hat der G-BA für die Patientengruppe, deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen, die oben aufgeführten Kombinations- und Monotherapien unter Berücksichtigung der entsprechenden Klammerzusätze als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation a) legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor. Für den indirekten Vergleich schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie IMpower110 (Atezolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) sowie die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 (Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie) ein. Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, offene Phase III-Studien. Die Erweiterungsstudie KEYNOTE-042-China zieht der

pharmazeutische Unternehmer aufgrund fehlender Angaben zu den Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation nicht für den adjustierten indirekten Vergleich heran.

Studie IMPower110

In die Studie IMPower110 wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1 Expression aufwiesen und die bisher keine systemische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben.

Insgesamt wurden 572 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N= 285 Atezolizumab; N= 287 platinbasierte Chemotherapie). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Geschlecht, Histologie, ECOG Performance Status (PS) und PD-L1 Expression im Tumorgewebe (bestimmt mittels Immunhistochemie (IHC) auf Tumorzellen (TC) und tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC)).

Erwachsene mit nicht-plattenepithelalem NSCLC erhielten im Vergleichsarm der Studie IMPower110 entweder Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin. Erwachsene mit plattenepithelalem NSCLC erhielten Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin. Die Gabe der Wirkstoffe erfolgte gemäß der jeweiligen Fachinformation bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Ob die Patientinnen und Patienten vier oder sechs Zyklen der Chemotherapie erhielten, wurde vor Randomisierung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt festgelegt. Im Anschluss an die platinbasierte Chemotherapie erhielten die Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, sofern die vier bis sechs Zyklen der platinbasierten Chemotherapie abgeschlossen wurden und keine Progression auftrat. Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten Best-Supportive-Care (BSC). Die Behandlung mit Atezolizumab bzw. der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed im Vergleichsarm erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Tod. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichs- auf den Interventionsarm war in der IMPower110-Studie nicht erlaubt.

Die noch laufende Studie wurde in 144 Zentren in Süd- und Nord-Amerika, Europa und Asien durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erfasst. Für die Nutzenbewertung wird der präspezifizierte Interimsdatenschnitt vom 10. September 2018 herangezogen.

Zur relevanten Teilpopulation der Studie IMPower110

Für die Bewertung der vorliegenden Patientenpopulation sind nur die Patientinnen und Patienten der IMPower110-Studie von Relevanz, welche eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einen Tumor-Proportion-Score [TPS] $\geq 50\%$ aufweisen.

Grundlage für den Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie IMPower110 war die Bestimmung der PD-L1 Expression mit dem SP142-Test (Ventana PD-L1 Assay).

Entsprechend beruht das zugelassene Anwendungsgebiet von Atezolizumab auf Daten einer Teilpopulation der Studie mit einer hohen PD-L1 Expression, die mit dem SP142-Test bestimmt wurde (Auszählung entsprechend dem Tumorzell- und Immunzell-Score (TC und IC)). Darüber hinaus wurde in der Studie IMPower110 die PD-L1 Expression des Tumorgewebes mit weiteren Tests untersucht, darunter auch mit dem 22C3-Test (Dako Commercial Ready Assay) bei 534 von 554 eingeschlossenen Erwachsenen (96 %; Auszählung entsprechend dem Tumor-Proportion-Score (TPS)).

In den Studien zu Pembrolizumab (KEYNOTE 042 und KEYNOTE 024), die in den adjustierten indirekten Vergleich miteinbezogen wurden, wurde die PD-L1 Expression mit dem 22C3-Test untersucht.

Aus der vorliegenden Evidenz und der Stellungnahme der Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass die verschiedenen Testsysteme zur Bestimmung der PD-L1 Expression unterschiedliche, nicht deckungsgleiche Patientenpopulationen mit hoher PD-L1 Expression identifizieren. Allerdings ist gemäß Zulassung von Atezolizumab und Pembrolizumab als Monotherapie kein spezifischer Test für die Bestimmung der PD-L1 Expression, sondern lediglich die Verwendung eines validierten Tests vorgeschrieben. Entsprechend hat für die Fragestellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, sofern entsprechend der Zulassung ein validierter Test für die Bestimmung der PD-L1 Expression verwendet wurde, das konkrete Testsystem (z.B. 22C3, SP142) keine Relevanz. Die Auszählung der Zellen gemäß dem Tumor-Proportion-Score (TPS) und dem Tumorzell-Score (TC) ist identisch. Daher wird im Rahmen der Nutzenbewertung eine hohe PD-L1 Expression gemäß TPS und TC als äquivalent angesehen.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studien im indirekten Vergleich zu gewährleisten, legt der pharmazeutische Unternehmer bei der Bildung der relevanten Teilpopulation der IMPower110-Studie den 22C3-Test zugrunde. Bei der Prüfung der Konkordanz des SP142- und 22C3-Tests hat sich nur eine mäßige Übereinstimmung der Tests ergeben, was eine Unsicherheit für die Studie IMPower110 darstellt. Die in den indirekten Vergleich eingeschlossene Teilpopulation der IMPower110-Studie entspricht nur zu 58 % der Patientenpopulation, für die die vorliegende Zulassung von Atezolizumab ausgesprochen wurde. In seinem Dossier konnte der pharmazeutische Unternehmer jedoch zeigen, dass die Effekte für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie IMPower110 zwischen der Zulassungspopulation und der Patientenpopulation, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurde, fast identisch sind. Daher wird die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der IMPower110-Studie für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Studie KEYNOTE 024

In die Studie KEYNOTE 024 wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1 Expression ≥ 50 % aufwiesen und die bisher keine systemische Therapie

für das metastasierte Stadium erhalten haben. Die PD-L1 Expression wurde mit dem 22C3-Test (Dako Commercial Ready Assay) erhoben.

Insgesamt wurden 305 Patientinnen und Patienten auf die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert (N= 154 Pembrolizumab, N= 151 platinbasierte Chemotherapie). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie, geografischer Region und ECOG PS.

Welche Behandlung im Vergleichsarm verabreicht wurde, wurde vor der Randomisierung durch die Prüferin bzw. den Prüfer festgelegt. Zur Auswahl standen Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin. Die Kombination mit Pemetrexed kam nur für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie infrage. Die Gabe der Wirkstoffe erfolgte gemäß der jeweiligen Fachinformation bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen. Die platinbasierte Chemotherapie wurde für vier bis sechs Zyklen angewendet. Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie konnten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten. Nach Krankheitsprogression war in der KEYNOTE 024-Studie ein Wechsel der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm zu Pembrolizumab erlaubt.

Die in 142 Zentren in Ozeanien, Europa, Asien und Nord-Amerika durchgeführte Studie wurde 2016 abgeschlossen. Primärer Endpunkt war das Progressionsfreie Überleben. Zudem wurden als sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben, die Morbidität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Für den indirekten Vergleich wird der Datenschnitt der zweiten Interimsanalyse vom 09. Mai 2016 herangezogen. Da die Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten umfasst, die eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen haben, ist die gesamte Studienpopulation der KEYNOTE-024-Studie für den vorliegenden indirekten Vergleich relevant.

Studie KEYNOTE 042

In die Studie KEYNOTE 042 wurden Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1 $\geq 1\%$ exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt. Die PD-L1 Expression wurde mit dem 22C3-Test (Dako Commercial Ready Assay) erhoben.

Insgesamt wurden 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N=637 Pembrolizumab; N= 637 platinbasierte Chemotherapie). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ECOG PS, Histologie, PD-L1 Expression und geografischer Region.

Welche Behandlung im Vergleichsarm verabreicht wurde, wurde vor der Randomisierung durch die Prüferin bzw. den Prüfer festgelegt. Zur Auswahl standen Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie infrage kam. Die Gabe der Wirkstoffe erfolgte gemäß der jeweiligen Fachinformation bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum

Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen. Carboplatin wurde für vier bis sechs Zyklen angewendet. Nach mindestens vier Zyklen der platinbasierten Chemotherapie wurde für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed empfohlen. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm zum Interventionsarm war in der Studie nicht vorgesehen.

Die noch laufende Studie wird in 196 Zentren in Südamerika, Europa, Asien, Südafrika und Kanada durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte werden unerwünschte Ereignisse erhoben. Für den indirekten Vergleich werden die Daten der zweiten Interimsanalyse vom 26. Februar 2018 herangezogen. Die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 042 für den adjustierten indirekten Vergleich sind die Patientinnen und Patienten, die eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen aufweisen.

Zur Ähnlichkeit der Studien IMPower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im indirekten Vergleich

Aufgrund der vorliegenden Informationen werden die Patientenpopulationen sowohl zwischen den Studien IMPower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 als auch jeweils zwischen den Behandlungsarmen in den Einzelstudien als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

Bezüglich des Brückenkomparators „platinbasierte Chemotherapie“ sind Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich der konkreten Wirkstoffe der platinbasierten Chemotherapie und den Vorgaben, für welche Patientengruppe (plattenepithelial/nicht-plattenepithelial) die einzelnen Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien eingesetzt werden können, vorhanden. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in seiner schriftlichen Stellungnahme wurde eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bei 39,8 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie IMPower110 durchgeführt. In der KEYNOTE 024 Studie erhielten 37 % der Erwachsenen eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. Für die Studie KEYNOTE 042 liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor. Insgesamt stellen die Unterschiede bzw. fehlenden Angaben für den Brückenkomparator „platinbasierte Chemotherapie“ die Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich nicht infrage, werden jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungsendpunkten berücksichtigt.

Aufgrund fehlender Angaben kann die Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer nicht untersucht werden.

Angaben zu Folgetherapien lagen für die Studie IMPower110 im Dossier nicht vor. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie in der relevanten Teilpopulation für den indirekten Vergleich analog der Zulassungspopulation bei etwa 30 % liegt. In der Studie KEYNOTE 024 lag der Anteil der Erwachsenen mit einer Folgetherapie bei 22,7 % bzw. 16,6 %. Für die Studie KEYNOTE 042 liegen keine Angaben zum Anteil der Folgetherapien für die

relevante Teilpopulation vor. Daher kann aufgrund fehlender Angaben die Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Folgetherapien nicht eingeschätzt werden.

Zusammenfassend wird die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich jedoch nicht verworfen.

Zur Homogenitätsannahme

Da für Atezolizumab nur eine Studie vorliegt, ist keine Untersuchung der Homogenität möglich. Bezüglich der Studien zu Pembrolizumab wurde bei der Betrachtung des Endpunktes Gesamtüberleben keine bedeutsame Heterogenität festgestellt.

In der Gesamtschau wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in den Studien definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

In der Studie IMPower110 wurden in der Endpunktkategorie Morbidität die Endpunkte Gesundheitszustand, anhand der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS), sowie die Symptomatik, anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und LC-13, erhoben. Zu diesen Endpunkten hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die relevante Teilpopulation der Studie IMPower110 für den adjustierten indirekten Vergleich eingereicht.

Somit liegen für die Endpunktkategorie Morbidität keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMPower110 mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Zu diesem Endpunkt hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die relevante Teilpopulation der Studie IMPower110 für den adjustierten indirekten Vergleich eingereicht.

Somit liegen für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE; gesamt)

In den Studien IMPower110 und KEYNOTE 024 traten bei nahezu allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Daten aus der Studie KEYNOTE 042 liegen nicht vor. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab.

Der vorliegende Effekt im Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ ist mit großen Unsicherheiten behaftet. Dies liegt zum einen an den unterschiedlichen Zeiträumen der Studiendurchführung der Studien KEYNOTE 024 und IMPower110. Im Rahmen der mündlichen Anhörung im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde von medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass sich das Management von Immuncheckpoint-Inhibitor-vermittelten Nebenwirkungen seit der Durchführung der KEYNOTE 024-Studie verbessert hat. Entsprechend ist unklar inwieweit UEs, die in der Pembrolizumab-Studie zum Therapieabbruch geführt haben, auch zum Zeitpunkt der IMPower110-Studie eine Therapieabbruch zur Folge gehabt hätten. Zum anderen ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Unterschiede im Brückenkompator „platinbasierte Chemotherapie“ bezüglich der konkreten Wirkstoffe der platinbasierten Chemotherapie und den Vorgaben, für welche Patientengruppe (platteneithelial/nicht-platteneithelial) die einzelnen Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien eingesetzt werden können. Weitere Unsicherheiten bei der Interpretation des Effektes liegen durch die niedrigen Ereigniszahlen bzw. Raten an Therapieabbrüchen aufgrund von UE im Atezolizumab- und Pembrolizumab-Arm der jeweiligen Studie vor sowie durch das offene Studiendesign vor dem Hintergrund der subjektiven Erhebung des Endpunktes.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheiten wird der Effekt im Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen abzuleiten.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Abbruch wegen UE unter Einbeziehung einer Metaanalyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 vor. Die Metaanalyse bezieht sich jedoch ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit nicht-

platteneitheliale NSCLC, obwohl aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren auch Daten der KEYNOTE 042-Studie zu Patientinnen und Patienten mit platteneitheliale NSCLC vorhanden sind. Da in der Metaanalyse somit nicht alle relevanten Daten vollständig berücksichtigt wurden, wird der mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegte zusätzliche adjustierter indirekte Vergleich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE nicht herangezogen.

Immunvermittelte UE

Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt Immunvermittelte UE keine Daten für die relevante Teilpopulation der Studie IMPower110 für den indirekten Vergleich vorgelegt. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Daten für die relevante Teilpopulation der IMPower110-Studie für den indirekten Vergleich vor. Hierzu führt der pharmazeutische Unternehmer jedoch aus, dass aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunktes „immunvermittelte UE“ in den jeweiligen Studien zu Atezolizumab und Pembrolizumab ein indirekter Vergleich nicht durchführbar ist. Die Daten zu immunvermittelten UE werden als nicht verwertbar angesehen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab für die Erstlinienbehandlung Erwachsener mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen bzw. einen Tumor-Proportion-Score [TPS] $\geq 50\%$ aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor.

Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien IMPower110 (Atezolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) und KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 (Pembrolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) nach Bucher.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab zwischen den Behandlungsarmen vor. Dieser Effekt ist jedoch mit zu großen Unsicherheiten behaftet und wird als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen abzuleiten.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus dem adjustierten indirekten Vergleich lässt sich insgesamt keine relevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens ermitteln.

Im Ergebnis stellt der G-BA somit fest, dass für Atezolizumab als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit metastasiertem NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpopulation b) nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Daten für die vorliegende Patientenpopulation nach. Diese hätten jedoch bereits regulär im Dossier vorgelegt werden können, weshalb die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Daten für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq). Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie
- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Patientengruppe a)

Für diese Patientengruppe liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor.

Die Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien IMPower110 (Atezolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) und KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 (Pembrolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) nach Bucher.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied. Beim Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab zwischen den Behandlungsarmen vor. Dieser Effekt ist jedoch mit zu großen Unsicherheiten behaftet und wird als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen abzuleiten.

Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Patientengruppe b)

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppe

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen, wird für die vorliegende Berechnung die vom Robert-Koch-Institut prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 von 62 380 Patientinnen und Patienten herangezogen. Diese unterscheidet sich unwesentlich von der vom pharmazeutischen Unternehmer prognostizierten Inzidenz für 2021 von 62 583 Patientinnen und Patienten. Zudem wird alleinig die Inzidenz als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patientinnen und Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 80,3 – 82 %
(50 091 – 51 152 Patientinnen und Patienten)

2. Davon befinden sich 49,2 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IV (24 645 – 25 167 Patientinnen und Patienten)
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % - 78,5 % der Fälle durchgeführt (18 952 – 19 756 Patientinnen und Patienten)
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 85,8% - 89,7%^{2,3}. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 94,9 % – 98,0 %. In der Summe beträgt die Anzahl 15 431 – 17 367 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.
5. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit PD-L1 hochexprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen bzw. Tumor-Proportion-Score [TPS] \geq 50 %) beträgt 28,9 % (4 460 – 5 019 Patientinnen und Patienten). Entsprechend liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $<$ 50% auf Tumorzellen bzw. einem TPS $<$ 50 % bei 71,1 % (10 972 – 12 348 Patientinnen und Patienten). Eine PD-L1-Expression von \geq 10 % auf Immunzellen haben 6 % der Patientinnen und Patienten⁴ (658 – 741 Patientinnen und Patienten).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 88,3 % ergeben sich:
 - a) 3 940 – 4 430 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen bzw. einem Tumor-Proportion-Score [TPS] \geq 50 %
 - b) 580 - 650 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $<$ 50% auf Tumorzellen bzw. einem TPS $<$ 50 % und einer PD-L1 Expression \geq 10 % auf tumorinfiltrierenden Immunzellen

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. September 2021):

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 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligen

² Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib (NSCLC, adjuvant), 29.09.2021

³ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-98, Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), 28.10.2021

⁴ Kowanetz et al. Differential regulation of PD-L1 expression by immune and tumor cells in NSCLC and the response to treatment with atezolizumab (anti-PD-L1), Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Oct 23; 115(43): E10119–E10126.

Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Für die Behandlung mit Atezolizumab als Monotherapie sind die Patientinnen und Patienten anhand der Tumor-PD-L1-Expression auszuwählen, die mittels eines validierten Tests bestätigt wurde.

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: 1. November 2021).

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Die empfohlene Dosierung für Atezolizumab als Monotherapie beträgt entweder 840 mg alle zwei Wochen oder 1 200 mg alle drei Wochen oder 1 680 mg alle vier Wochen. Für die Kostenberechnung werden alle gemäß Fachinformation aufgeführten Therapieschemata berücksichtigt.

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung werden beide Therapieschemata herangezogen.

Cisplatin wird 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. Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von 500 mg/m² 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.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstagen/Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|------------------------|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Atezolizumab | 1 x pro 14-Tage-Zyklus | 26,1 Zyklen | 1 | 26,1 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 1 | 17,4 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen | 1 | 13 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| a) <u>Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie</u> | | | | |
| Pembrolizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 1 | 17,4 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 42-Tage-Zyklus | 8,7 Zyklen | 1 | 8,7 |
| b) <u>Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie</u> | | | | |
| <i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))</i> | | | | |
| Cisplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 1 | 17,4 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|------------------------|--|---|--|
| 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 |
| Vinorelbin | 2 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 2 | 34,8 |
| <i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i> | | | | |
| 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 |
| Vinorelbin | 2 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 2 | 34,8 |
| <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 |
| <i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie)</i> | | | | |
| Pembrolizumab | 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 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|------------------------|--|-------------------------------------|--|
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 1 | 17,4 |
| Cisplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 1 | 17,4 |
| <i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Erwachsene mit plattenepithelialer Histologie)</i> | | | | |
| Pembrolizumab | 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 |
| Paclitaxel | 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 |
| <i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Erwachsene mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)</i> | | | | |
| Gemcitabin | 3 x pro 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen | 3 | 39 |
| Vinorelbin | 1 x pro 7-Tage-Zyklus | 52,1 Zyklen | 1 | 52,1 |

Verbrauch:

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁵.

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|---------------------------------------|--|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Atezolizumab | 840 mg | 840 mg | 1 x 840 mg | 26,1 | 26,1 x 840 mg |
| | oder | | | | |
| | 1 200 mg | 1 200 mg | 1 x 1 200 mg | 17,4 | 17,4 x 1 200 mg |
| | oder | | | | |
| | 1 680 mg | 1 680 mg | 2 x 840 mg | 13 | 26 x 840 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| a) <u>Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie</u> | | | | | |
| Pembrolizumab | 200 mg | 200 mg | 2 x 100 mg | 17,4 | 34,8 x 100 mg |
| | oder | | | | |
| | 400 mg | 400 mg | 4 x 100 mg | 8,7 | 34,8 x 100 mg |
| b) <u>Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie</u> | | | | | |
| <i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))</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 |
| Docetaxel | 75 mg/m ² = 142,5 mg | 142,5 mg | 1 x 160 mg | 17,4 | 17,4 x 160 mg |
| Gemcitabin | 1 250 mg/m ² = 2 375 mg | 2 375 mg | 1 x 2 000 mg + 2 x 200 mg | 34,8 | 34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|--------------------------------------|--|---|---|--|
| Paclitaxel | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 2 x 100 + 1 x 150 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 |
| Vinorelbin | 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 einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i> | | | | | |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg | 17,4 | 17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg |
| Docetaxel | 75 mg/m ² = 142,5 mg | 142,5 mg | 1 x 160 mg | 17,4 | 17,4 x 160 mg |
| Gemcitabin | 1 250 mg/m ² = 2375 mg | 2375 mg | 1 x 2 000 mg + 2 x 200 mg | 34,8 | 34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg |
| Paclitaxel | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 2 x 100 + 1 x 150 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 |
| Vinorelbin | 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 + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg | 17,4 | 17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg |
| nab-Paclitaxel | 100 mg/m ² = 190 mg | 190 mg | 2 x 100 mg | 52,2 | 104,4 x 100 mg |
| <i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie)</i> | | | | | |
| Pembrolizumab | 200 mg | 200 mg | 2 x 100 mg | 17,4 | 34,8 x 100 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|---------------------------------------|--|---|---|--|
| Pemetrexed | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 2 x 500 mg | 17,4 | 34,8 x 500 mg |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg | 17,4 | 17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg |
| 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 |
| <i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Erwachsene mit plattenepithelialer Histologie)</i> | | | | | |
| Pembrolizumab | 200 mg | 200 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 + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg | 17,4 | 17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg |
| Paclitaxel | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 2 x 100 + 1 x 150 mg | 17,4 | 17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg |
| nab-Paclitaxel | 100 mg/m ² = 190 mg | 190 mg | 2 x 100 mg | 52,2 | 104,4 x 100 mg |
| <i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Erwachsene mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</i> | | | | | |
| Gemcitabin | 1 000 mg/m ² = 1 900 mg | 1 900 mg | 1 x 2 000 mg | 39 | 39 x 2 000 mg |
| Vinorelbin | 25 mg/m ² = 47,5 mg | 47,5 mg | 1 x 50 mg | 52,1 | 52,1 x 50 mg |
| | 30 mg/m ² = 57 mg | 57 mg | 1 x 50 mg +1 x 10 mg | 52,1 | 52,1 x 50 mg +52,1 x 10 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 § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Atezolizumab 840 mg | 1 IFK | 2 907,48 € | 1,77 € | 162,77 € | 2 742,94 € |
| Atezolizumab 1 200 mg | 1 IFK | 4 128,95 € | 1,77 € | 232,53 € | 3 894,65 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Carboplatin 50 mg | 5 ml INF | 34,38 € | 1,77 € | 1,11 € | 31,50 € |
| Carboplatin 150 mg | 15 ml INF | 82,79 € | 1,77 € | 3,40 € | 77,62 € |
| Carboplatin 600 mg | 60 ml INF | 300,57 € | 1,77 € | 13,74 € | 285,06 € |
| Cisplatin 10 mg | 10 ml IFK | 17,26 € | 1,77 € | 0,30 € | 15,19 € |
| Cisplatin 50 mg | 50 ml IFK | 47,43 € | 1,77 € | 1,73 € | 43,93 € |
| Cisplatin 100 mg | 100ml IFK | 76,31 € | 1,77 € | 3,10 € | 71,44 € |
| Docetaxel 160 mg | 8 ml IFK | 1 397,36 € | 1,77 € | 175,44 € | 1 220,15 € |
| Gemcitabin 200 mg | 2 ml IFK | 28,57 € | 1,77 € | 0,83 € | 25,97 € |
| Gemcitabin 2 000 mg | 20 ml IFK | 193,96 € | 1,77 € | 8,68 € | 183,51 € |
| nab- Paclitaxel 100 mg | 1 PIS | 429,09 € | 1,77 € | 52,91 € | 374,41 € |
| Paclitaxel 100 mg | 1 IFK | 303,80 € | 1,77 € | 13,89 € | 288,14 € |
| Paclitaxel 150 mg | 1 IFK | 450,59 € | 1,77 € | 20,86 € | 427,96 € |
| Pembrolizumab 100 mg | 4 ml IFK | 3 037,06 € | 1,77 € | 170,17 € | 2 865,12 € |
| Pemetrexed 500 mg | 1 PKI | 279,25 € | 1,77 € | 12,73 € | 264,75 € |
| Vinorelbin 10 mg | 10 x 1 ml IFK | 293,74 € | 1,77 € | 13,42 € | 278,55 € |
| Vinorelbin 50 mg | 10 x 5 ml IFK | 1 424,29 € | 1,77 € | 67,07 € | 1 355,45 € |
| Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, INF = Infusionslösung, PKI = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension | | | | | |

Stand Lauer-Steuer: 1. November 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. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr |
|---|-------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|------------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | | |
| Cisplatin | | | | | | | |
| 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 ⁶ | 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 € | 1,90 € | 14,95 € | 17,4 | 104,05 € |
| Cimetidin 300 mg i.v. ⁶ | 10 IFK x 200 mg | 21,55 € | 1,77 € | 0,00 € | 19,78 € | 17,4 | 68,83 € |

⁶ Festbetrag

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr |
|---|----------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|------------------------------------|
| Pemetrexed | | | | | | | |
| Dexamethason 2 x 4 mg ⁶ | 100 TAB 4 mg | 79,27 € | 1,77 € | 5,40 € | 72,10 € | 52,2 | 75,27 € |
| Folsäure: 350 – 1 000 µg/Tag ⁷ | 100 x 400 µg TAB | 16,21 € | 0,81 € | 2,36 € | 13,04 € | 365 | 47,60 € - 95,19 € |
| Vitamin B12 ⁶ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen | 10 x 1 000 µg ILO | 7,40 € | 0,37 € | 0,33 € | 6,70 € | 5,8 | 3,89 € |
| Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten | | | | | | | |

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 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 folgenden 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.

⁷ 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.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. März 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 19. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Mai 2021 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 1. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2021.

Am 10. September 2021 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 2.0 vom 10. September 2021 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 1. September 2021. Durch die Änderungen in Version 2.0 wurde das Bewertungsergebnis dahingehend beeinflusst, dass mit dem Erratum auch eine Aussage zum Zusatznutzen für Patientenpopulation b) beschrieben wurde.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Oktober 2021 statt.

Mit Schreiben vom 12. Oktober 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Oktober 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 9. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|--------------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. März 2020 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 6. Oktober 2021 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Oktober 2021 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 20. Oktober 2021 3. November 2021 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. November 2021 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 19. November 2021 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken