

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Tremelimumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination
mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie)

Vom 5. Oktober 2023

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 Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	19
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	21
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	22
2.4	Therapiekosten	22
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....	47
3.	Bürokratiekostenermittlung	51
4.	Verfahrensablauf	51

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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tremelimumab am 1. April 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. März 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 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 Tremelimumab 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(n) 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 Tremelimumab 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 Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca) gemäß Fachinformation

Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.10.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierte Chemotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierte Chemotherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Eine molekular stratifizierte Therapie bei ALK-Translokationen und EGFR-Mutationen wird bereits durch das Anwendungsgebiet ausgeschlossen.

Bezogen auf den Zulassungsstatus zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen stehen grundsätzlich die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin und die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab, Cemiplimab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Tremelimumab zur Verfügung.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.

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

- Cemiplimab (NSCLC, Erstlinie; Beschluss vom 20. Januar 2022)
- Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie; Beschlüsse vom 2. April 2020 und 19. November 2021)
- Ipilimumab (NSCLC, Erstlinie; Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Nivolumab (NSCLC, Erstlinie; Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie; Beschlüsse vom 3. August 2017 und 19. September 2019)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ und eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (POA) vor.

Unter 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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

Vom G-BA wird in Bezug auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinienbehandlung 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 differenziert:

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in \geq 50 % der Tumorzellen empfehlen aktuelle Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Monotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab.

Auch in den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird als Behandlungsstandard die Monotherapie mit einem ICI benannt. Hierbei wird auf signifikante Verbesserungen im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben bei geringeren Nebenwirkungen und besserer Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie abgestellt. Die AkdÄ verweist zusätzlich auf die Versorgungspraxis, wo sich die Therapie mit ICI durchgesetzt hat.

In der schriftlichen Äußerung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften werden die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Platin-haltigen Chemotherapie als Alternative zu den ICI-Monotherapien insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik,

hoher Tumorlast bzw. rasches Tumorwachstum angesehen. Auch in aktuellen Leitlinien werden Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie empfohlen. Hierbei wird hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status (PS) 2) und Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unterschieden. In aktuellen Leitlinien wird auf die limitierte Datenlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 verwiesen. Es werden dementsprechend in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 empfohlen. Aus der schriftlichen Äußerung der AkdÄ geht ebenfalls hervor, dass die Behandlungsauswahl durch zusätzliche Parameter beeinflusst wird. Dazu werden insbesondere der Allgemeinzustand und die Komorbidität gezählt.

Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoption steht zudem die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung.

In der Gesamtschau werden vom G-BA auf Basis der aktuellen Evidenzlage für diese Patientengruppe Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab jeweils als Monotherapie sowie die Kombinationstherapien Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) sowie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen werden in den aktuellen Leitlinien die Therapieempfehlungen ebenfalls in Abhängigkeit vom ECOG-PS und Tumorhistologie formuliert.

Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 werden in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus den ICI Atezolizumab, Nivolumab bzw. Pembrolizumab und Chemotherapie jeweils in Abhängigkeit von der Tumorhistologie empfohlen. Dies wird unterstützt durch die schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, die auf den Überlebensvorteil dieser Therapieoptionen gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hinweisen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoption steht die Kombinationstherapie Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung.

Des Weiteren steht der ICI Atezolizumab als Monotherapie zur Verfügung, der im Unterschied zu den anderen ICI in der Monotherapie auch bei einer PD-L1-Expression von < 50 % angezeigt ist. Konkret ist Atezolizumab als Monotherapie ab einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen zugelassen. In aktuellen Leitlinien wird die Monotherapie mit Atezolizumab entsprechend der Zulassung sowie unabhängig vom ECOG PS empfohlen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS 2 kann entsprechend der aktuellen Leitlinien auch eine Chemotherapie eine relevante Therapieoption darstellen. Laut der schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die Monochemotherapie. Zusätzlich wird ausgeführt, dass zwar mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht werden, diese Unterschiede allerdings nicht in Kombinationen mit Drittgenerationsmedikamenten gezeigt wurden. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit werden die beiden Platin-derivate von den Fachgesellschaften als äquieffektiv bezeichnet. Die Wahl des Platin-Wirkstoffs unter den entsprechenden Platin-haltigen Chemotherapien orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität, wobei Cisplatin eine höhere Toxizität aufweist. Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) sieht es der G-BA als

sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 als Platin-Wirkstoff allein Carboplatin zu benennen, womit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen und als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 bestimmt. 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).

Unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) sowie die Kombinationstherapien aus Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC); Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tremelimumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie POSEIDON auf der Seite von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie und die Studien KEYNOTE024 sowie KEYNOTE042 auf der Seite von Pembrolizumab als Monotherapie ein.

Beschreibung der Studie POSEIDON

Die Studie POSEIDON ist eine offene randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC (Stadium IV) ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression aufwiesen. Eine Voraussetzung für den Studieneinschluss war ein Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) \leq 1. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, für die eine Möglichkeit einer kurativen Operation oder Bestrahlung bestand oder die eine vorangegangene Chemotherapie oder andere systemische Therapien für das metastasierte NSCLC erhalten hatten.

Insgesamt wurden 1 013 Patientinnen und Patienten stratifiziert nach PD-L1-Status (\geq 50 %, $<$ 50 %), Krankheitsstadium (IVA, IVB) und Tumorphistologie (platteneithelial, nicht platteneithelial) im Verhältnis 1:1:1 entweder einer Behandlung mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (N = 338), Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (N = 338) oder platinbasierter Chemotherapie (N = 337) zugeteilt. Für Patientenpopulation a) sind nur die Arme Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression \geq 50 % relevant (101 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 97 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm). Eine Erweiterungskohorte in China wurde bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Sowohl im relevanten Interventionsarm als auch im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) behandelt. Abweichungen ergaben sich hinsichtlich der gemäß Studienprotokoll erlaubten erneuten Gabe von

Durvalumab als Monotherapie gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (Re-Treatment) nach Krankheitsprogression.

Im Vergleichsarm wurde die platinbasierte Chemotherapie 4 bis 6 Zyklen nach ärztlichem Ermessen verabreicht. Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie waren in beiden Armen für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliale NSCLC Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin und bei plattenepitheliale NSCLC Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin. Unabhängig von der Tumorhistologie konnte zudem nab-Paclitaxel + Carboplatin verabreicht werden. Die Wahl erfolgte patientenindividuell vor Randomisierung von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt. Eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie konnte nach ärztlichem Ermessen bei Patientinnen und Patienten, die Pemetrexed als Chemotherapie erhalten haben und keine Krankheitsprogression hatten, ab Zyklus 5 alle 4 Wochen im Interventionsarm und alle 3 oder 4 Wochen im Vergleichsarm durchgeführt werden.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Abbruchkriteriums. Unter bestimmten Voraussetzungen war im Interventionsarm, wie bereits beschrieben, eine Behandlung über die Progression hinaus möglich (Re-Treatment).

Primäre Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Studie POSEIDON liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt 12.03.2021: präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens, Analysen zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität
- 2. Datenschnitt 25.10.2021: Analysen zu UEs, Abbruch wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- 3. Datenschnitt 11.03.2022: Analysen zum Gesamtüberleben und SUEs

Der präspezifizierte 1. Datenschnitt vom 12.03.2021 wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf Basis der Daten aus dem Dossier ist unklar, ob die beiden weiteren Datenschnitte vorab geplant waren oder welche konkreten Auslöser es für diese nachträglichen Datenschnitte gab. Auch in der mündlichen Anhörung liefert der pharmazeutische Unternehmer diesbezüglich keine relevanten Informationen.

Beschreibung der Studie KEYNOTE-024

Die Studie KEYNOTE-024 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, die von 2014 bis 2016 in 142 Studienzentren in Nordamerika, Europa sowie Australien/Neuseeland durchgeführt wurde.

Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten

Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS ≤ 1) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

Insgesamt wurden, stratifiziert nach Histologie (platteneithelial, nicht platteneithelial), geographischer Region (Ostasien, nicht Ostasien) und ECOG-PS (0 vs. 1), 305 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder zu einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Kombinationschemotherapie (N = 151) randomisiert. Die Behandlungsoptionen waren: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie infrage kam. Die Wahl der Kombinationschemotherapie erfolgte vor Randomisierung patientenindividuell durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt.

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE-024 für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Danach war für die Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Für die Nutzenbewertung wird die 2. Interimsanalyse vom 09.05.2016 herangezogen.

Beschreibung der Studie KEYNOTE-042

Die Studie KEYNOTE-042 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed, die von 2014 bis 2022 in 196 Studienzentren in Nord- und Südamerika, Asien und Osteuropa durchgeführt wurde.

In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1 ≥ 1 % exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war in der Studie nicht erlaubt. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen.

Insgesamt wurden, stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial), PD-L1-Expression (≥ 50 % vs. 1 bis 49 %) und geografischer Region (Ostasien vs. nicht Ostasien), 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert. Die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %) umfasst 299 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm und 300 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Die Wahl der Behandlungsoption im Vergleichsarm (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) erfolgte patientenindividuell durch das ärztliche Prüfpersonal vor Randomisierung, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in beiden Behandlungsarmen gemäß den Vorgaben der Fachinformation bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Carboplatin wurde bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs.

Für die Nutzenbewertung wird die 2. Interimsanalyse vom 26.02.2018 herangezogen.

Zum indirekten Vergleich

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit.

Bezüglich des Studiendesigns, der Patientenpopulation und des Brückenkomparators sind sich die Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 bzw. KEYNOTE-042 hinreichend ähnlich.

Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen der Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 bzw. KEYNOTE-042 sind die demografischen und klinischen Charakteristika hinreichend vergleichbar. Unterschiede zeigen sich hinsichtlich des Merkmals Abstammung, wobei der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer weißen Abstammung in der Studie POSEIDON verglichen mit dem Anteil in der Studie KEYNOTE-024 wesentlich niedriger ist (ca. 50 % vs. ca. 80 %). Dies ist vernachlässigbar, da als Annäherung für dieses Charakteristikum für den Endpunkt Gesamtüberleben keine relevanten Effektmodifikationen für das Merkmal Region (Europa/Nordamerika vs. Rest der Welt) in der Studie POSEIDON bzw. Hautfarbe (weiß vs. nicht weiß) in der Studie KEYNOTE-024 vorliegen. Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Angaben vor.

Hinsichtlich der als Brückenkomparator eingesetzten platinbasierten Chemotherapie unterscheiden sich die Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042. Bezogen auf die Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) wurde im Vergleichsarm der Studie POSEIDON bei ca. 80 % und in der Studie KEYNOTE-024 bei ca. 70 % der Patientinnen und Patienten Carboplatin eingesetzt. In der Studie KEYNOTE-042 wurde ausschließlich Carboplatin verabreicht. Bezogen auf die Chemotherapie-Komponente erhielt der Großteil der Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der Studie POSEIDON sowie KEYNOTE-024 Pemetrexed. Angaben für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE-042 liegen nicht vor. Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten in den Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 hauptsächlich Gemcitabin zusätzlich zur Platinkomponente. In der Studie POSEIDON erhielten zudem ca. 5 % der Patientinnen und

Patienten histologieunabhängig nab-Paclitaxel während in der Studie KEYNOTE-024 histologieübergreifend Paclitaxel (ca. 11 %) verabreicht wurde. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war in allen 3 Studien nur bei nicht plattenepithelialer Histologie vorgesehen. In der Studie POSEIDON erhielten 56 %, in der Studie KEYNOTE-024 dagegen nur 37 % dieser Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. Angaben für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE-042 liegen nicht vor.

Zusammenfassend sind zwischen den Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 sowie KEYNOTE-042 teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika sowie der Chemotherapiekomponente des Brückenkomparators vorhanden, von denen jedoch keiner die hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie grundsätzlich infrage stellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität und Lebensqualität

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Vor dem Hintergrund einer ungleichen Abbildung der Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen werden die PRO-Daten der Studie POSEIDON als nicht verwertbar eingeschätzt. Damit liegen für die Endpunkte erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, der EQ-5D VAS und dem PGIC auf einer Kante des indirekten Vergleichs keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Für die Studie POSEIDON liegen für den prädefinierten finalen Datenschnitt vom 12.03.2021 keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da sich die Angaben zur Gesamtpopulation für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen UEs zwischen diesem prädefinierten Datenschnitt und dem vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Datenschnitten (25.10.2021 bzw. 22.03.2022) nicht relevant voneinander unterscheiden, werden die Daten aus dem Dossier herangezogen. Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) weichen die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem prädefinierten finalen Datenschnitt vom 12.03.2021 und dem vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Datenschnitt vom 25.10.2021 dagegen relevant voneinander ab, sodass für diesen Endpunkt keine geeigneten Daten aus der Studie POSEIDON für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Daten zur relevanten Teilpopulation vor.

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Es sind bei fast allen Patientinnen und Patienten der für den indirekten Vergleich bewertungsrelevanten Teilpopulationen der Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 UEs aufgetreten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UEs ergibt sich durch das offene Studiendesign der beiden Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 jeweils ein hohes Verzerrungspotential, sodass die Daten aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht für den indirekten Vergleich geeignet sind.

PRO-CTCAE und Immunvermittelte UEs

Für die Endpunkte PRO-CTCAE sowie immunvermittelte UEs liegen keine bzw. keine geeigneten Daten vor.

Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tremelimumab + Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab bei Erwachsenen mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen liegen Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie POSEIDON mit den Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Die vorgelegten Studien sind hinreichend ähnlich und insgesamt für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein bewertungsrelevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede im Endpunkt SUE. Für schwere UEs (CTCAE ≥ 3) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UEs liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens auch für Patientenpopulation b) einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie POSEIDON auf der Seite von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie und die Studie CA209-9LA auf der Seite von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ein.

Beschreibung der Studie POSEIDON

Für eine ausführliche Beschreibung der Studie POSEIDON wird auf die Patientenpopulation a) verwiesen.

Bezogen auf die Patientenpopulation b) ist für die vorliegende Nutzenbewertung die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % relevant (237 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 240 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm).

Beschreibung der Studie CA209-9LA

Die Studie CA209-9LA ist eine noch laufende, offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, die 2017 gestartet ist und in 103 Studienzentren in Nord- und Südamerika, Europa sowie Australien durchgeführt wurde.

Es wurden Erwachsene mit plattenepitheliale und nicht plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit einem ECOG-PS ≤ 1 unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen, zudem befanden sich 2% der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB ohne Möglichkeit zur kurativen Therapie. Eine vorangegangene systemische Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV war nicht erlaubt.

Insgesamt wurden, stratifiziert nach PD-L1-Expression (≥ 1 % vs. < 1 %), Histologie des Tumors (plattenepitheliale Histologie vs. nicht plattenepitheliale Histologie) und Geschlecht (männlich vs. weiblich), 719 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie (N = 361) oder ausschließlich zu einer Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie (N = 358) randomisiert. Daten aus einer zusätzlichen Substudie aus China liegen nicht vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % (262

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 235 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm) relevant.

Die Behandlungsoptionen waren: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie bzw. entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie. Die Wahl der Kombinationschemotherapie erfolgte vor Randomisierung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt.

Die Anwendung der Studienmedikation entspricht in beiden Studienarmen den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation bzw. Leitlinien. Die Fachinformationen enthalten keine Angaben zur Kombination von Paclitaxel bzw. Pemetrexed mit Carboplatin. Die maximale Behandlungsdauer für Nivolumab + Ipilimumab beträgt 24 Monate.

Im Vergleichsarm wurden bis zu 4 Zyklen Chemotherapie verabreicht, anschließend konnten Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression ab Zyklus 5 eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Unverträglichkeit, zum Rückzug der Einwilligung oder Erreichen der maximalen Therapiedauer.

Primärer Endpunkt der Studie CA209-9LA war das Gesamtüberleben. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Nutzenbewertung wird die a priori geplante, finale Analyse zum Datenschnitt 09.03.2020 herangezogen.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit.

Die beiden Studien POSEIDON und CA209-9LA weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Die Patientenpopulationen der relevanten Teilpopulationen der beiden Studien sind mit Ausnahme des Merkmals Abstammung hinreichend ähnlich.

In der Studie POSEIDON ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer weißen Abstammung verglichen mit dem Anteil in der Studie CA209-9LA wesentlich niedriger (ca. 60 % vs. ca. 80 %). Der Anteil asiatischer Patientinnen und Patienten in der Studie POSEIDON war dabei größer verglichen mit der Studie CA209-9LA (31 % vs. 9 %). Dieser Unterschied ist dahingehend relevant, da sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie POSEIDON eine statistisch signifikante Effektmodifikation mit deutlich qualitativen Unterschieden zwischen den Ergebnissen für asiatische und nicht asiatische Patientinnen und Patienten zeigt. In der Studie CA209-9LA zeigt sich dagegen keine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Abstammung.

Aus Sicht der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens spiegelt sich dieser Unterschied zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Patientinnen und Patienten in der Evidenz nicht wieder.

Dennoch stellt das Merkmal Abstammung in der vorliegenden Datenkonstellation einen relevanten Effektmodifikator vor allem aufgrund der qualitativen Effektmodifikation in der Studie POSEIDON dar. Entsprechende Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes wurden von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt.

In der Gesamtschau liegen somit relevante Unterschiede zwischen den beiden Studien vor, sodass der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.

Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen liegen im Dossier Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie POSEIDON mit der Studie CA209-9LA über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.

Auf Grund relevanter Unterschiede in den Patientenpopulation der beiden Studien hinsichtlich des Merkmals Abstammung, welches in der Studie POSEIDON einen relevanten, qualitativen Effektmodifikator für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt, sowie der Tatsache, dass von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers keine Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes vorgelegt wurden, sind die vorgelegten Daten nicht für einen indirekten Vergleich geeignet.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tremelimumab AstraZeneca mit dem Wirkstoff Tremelimumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt (gekürzte Fassung):

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren jeweils als Monotherapie sowie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene platinbasierte Chemotherapien, teils in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor sowie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.

Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie (Studie POSEIDON) gegenüber Pembrolizumab (Studien KEYNOTE0-24 und KEYNOTE-042) über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Die vorgelegten Studien sind hinreichend ähnlich und zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein bewertungsrelevanter Unterschied.

Für Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede im Endpunkt SUE. Für schwere UEs (CTCAE ≥ 3) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UEs liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.

Patientengruppe b)

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie (Studie POSEIDON) gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (Studie CA209-9LA) vor.

Auf Grund relevanter Unterschiede in den Patientenpopulation der beiden Studien hinsichtlich des Merkmals Abstammung, welches in der Studie POSEIDON einen relevanten, qualitativen Effektmodifikator für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt, sowie der Tatsache, dass von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers keine Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes vorgelegt wurden, sind die vorgelegten Daten nicht für einen indirekten Vergleich geeignet.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.

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

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

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die prognostizierte Inzidenz für 2022 (59 700 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (43 939 bis 49 909 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV². Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIb befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV³. In der Summe beträgt die Anzahl 29 330 bis 33 315 Patientinnen und Patienten.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle durchgeführt (20 937 bis 30 982 Patientinnen und Patienten).
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 85,8 % - 89,7 %^{4,5}. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 94,9 % - 98,0 %^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation liegt bei 0,6 % - 1,2 %⁶. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion liegt bei 0,6 % - 0,9 %⁷. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ROS-Translokation liegt bei 96,3 % - 98,5 %^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}. Insgesamt liegt der Anteil von Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-Translokation, ohne BRAF-V600-Mutation, ohne RET-Fusion und ohne ROS-Translokation bei 74,9 - 85,0 % (16 893 bis 27 213 Patientinnen und Patienten).
5. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression ≥ 50 % der Tumorzellen beträgt 25,9 % bis 28,9 %^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} (4 375 bis 7 756 Patientinnen und Patienten) und einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen 71,1 % bis 74,1 %^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} (12 011 bis 20 165 Patientinnen und Patienten).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 14 917 bis 24 029 Patientinnen und Patienten (PD-L1 Expression ≥ 50 %: 3 863 bis 6 848 Patientinnen und Patienten; PD-L1 Expression < 50 %: 10 606 bis 17 806 Patientinnen und Patienten).

2 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab (NSCLC), 29.06.2023

3 Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sc34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf; 37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

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

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

6 2. Addendum zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab (NSCLC), 31.08.2023

7 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), 11.06.2021

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 Tremelimumab AstraZeneca (Wirkstoff: Tremelimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Mai 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2023).

Tremelimumab wird in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie und histologiebasierter Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alle 4 Wochen inklusive einer fünften Dosis von Tremelimumab in Woche 16.

Bei Gabe von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab in der Induktions- und Erhaltungsphase 840 mg alle zwei Wochen oder 1 200 mg alle drei Wochen oder 1 680 mg alle vier Wochen verabreicht – zunächst in einer vier oder sechs Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin alle drei Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsphase in Kombination mit Bevacizumab alle drei Wochen.

Bei Gabe von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab in der Induktions- und Erhaltungsphase 840 mg alle zwei Wochen oder 1 200 mg alle drei Wochen oder 1 680 mg alle vier Wochen verabreicht, wobei es in einer vier oder sechs Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Carboplatin alle drei Wochen und nab-Paclitaxel alle drei Wochen an Tag 1, 8 und 15 gegeben wird, auf welche die Erhaltungsphase mit der Atezolizumab-Monotherapie folgt.

Für die Anwendung von Carboplatin als Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC legt die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Dosierung bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 mg/ml x min (Area Under the Curve) fest. In Kombination mit nab-Paclitaxel wird in der Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 mg/ml x min abgestellt.

Den Fachinformationen entsprechend wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert – in Kombination mit Pemetrexed stellt die Fachinformation auf eine Dosierung von 75 mg/m² ab.

Die beiden laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen von Pembrolizumab mit entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen werden in der Kostendarstellung aufgeführt.

Für Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis 360 mg alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab alle 6 Wochen und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen, wobei nach 2 Zyklen Chemotherapie die Behandlung mit 360 mg Nivolumab intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab intravenös alle 6 Wochen fortgesetzt wird.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie</i> ⁸				
Tremelimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4	3	12,0
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0

⁸ Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie waren bei nicht-plattenepitheliale NSCLC Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin, bei plattenepitheliale NSCLC Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin und unabhängig von der Tumorhistologie nab-Paclitaxel + Carboplatin.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>				
Tremelimumab	1 x an Woche 16	1	1	1,0
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0
Pemetrexed	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Monotherapien</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13,0
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
<i>Erhaltungstherapie⁹</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1 - 22,1	1	20,1 - 22,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	7 - 9	1	7,0 - 9,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelalem NSCLC)</i>				
<i>Induktion</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
nab-Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	3	12,0 - 18,0
<i>Erhaltungstherapie⁹</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1 - 22,1	1	20,1 - 22,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
	oder			

⁹ Die Anzahl und Spannen der Zyklen der jeweiligen Erhaltungstherapien ergeben sich aus der Gesamtzahl und Spannen der jeweiligen Therapiezyklen eines ganzen Behandlungsjahres abzüglich der Anzahl und Spannen der Zyklen der jeweiligen Induktionstherapie.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	7 - 9	1	7,0 - 9,0
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepithelialem NSCLC)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie⁸</i>				
Tremelimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4	3	12,0
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>				
Tremelimumab	1 x an Woche 16	1	1	1,0
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0
Pemetrexed	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Atezolizumab-Monotherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13,0
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
<i>Erhaltungstherapie⁹</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1 - 22,1	1	20,1 - 22,1
	Oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	7 - 9	1	7,0 - 9,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i>				
<i>Induktion</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	3	12,0 - 18,0
<i>Erhaltungstherapie⁹</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1 - 22,1	1	20,1 - 22,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	7 - 9	1	7,0 - 9,0
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepithelialem NSCLC)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

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 der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁰.

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

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					
<i>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie⁸</i>					
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	4,0	12 x 25 mg
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	4,0	12 x 500 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4,0 x 50 mg + 4,0 x 100 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	12,0	24,0 x 100 mg
Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2375 mg	2375 mg	2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	8,0	16,0 x 200 mg + 16,0 x 1000 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	4,0	8,0 x 500 mg
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>					

¹⁰ <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
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	1,0	3,0 x 25 mg
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	10,0	30 x 500 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	10,0	20 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapien</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26,1	26,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	17,4	17,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	13,0	26 x 840 mg
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
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
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77 mg	77 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 50 mg + 2 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	2,0	2 x 450 mg + 2 x 600 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	2,0	4 x 500 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 mg + 1 x 150 mg	2,0	4,0 x 100 mg + 2,0 x 150 mg
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 840 mg oder 6,0 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1200 mg oder 6,0 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 840 mg oder 12,0 x 840 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg – 1 x 400 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 400 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 400 mg + 12,0 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	4,0 – 6,0	12,0 x 400 mg – 18,0 x 400 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg – 1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 150 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 150 mg + 12,0 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
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg – 1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg
<i>Erhaltungstherapie⁹</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	20,1 – 22,1	22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg
	Oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	11,4 – 13,4	13,4 x 1200 mg – 11,4 x 1200 mg
	Oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	7 – 9	18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	11,4 – 13,4	34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktion</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 840 mg – 6,0 x 840 mg
	oder				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1200 mg – 6,0 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 840 mg – 12,0 x 840 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	12 – 18	24 x 100 mg – 36 x 100 mg
Erhaltung⁹					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	20,1 – 22,1	22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	11,4 – 13,4	13,4 x 1200 mg – 11,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	7 – 9	18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg
Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepithelialem NSCLC)					
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
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg +	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 600 mg		
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
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
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 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

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					
<i>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie⁸</i>					
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	4,0	12 x 25 mg
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	4,0	12 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4,0 x 50 mg + 4,0 x 100 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	12,0	24,0 x 100 mg
Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2375 mg	2375 mg	2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	8,0	16,0 x 200 mg + 16,0 x 1000 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	4,0	8,0 x 500 mg
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>					
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	1,0	3,0 x 25 mg
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	10,0	30 x 500 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	10,0	20 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapie</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26,1	26,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	17,4	17,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	13,0	26 x 840 mg
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77 mg	77 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 50 mg + 2 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	2,0	2 x 450 mg + 2 x 600 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	2,0	4 x 500 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	2,0	4,0 x 100 mg + 2,0 x 150 mg
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 840 mg – 6,0 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1200 mg – 6,0 x 1200 mg
	oder				
Bevericumab	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 840 mg – 12,0 x 840 mg
	7,5 mg/kg = 577,5 mg	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 400 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 400 mg + 12,0 x 100 mg
	oder				
Paclitaxel	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	4,0 – 6,0	12,0 x 400 mg – 18,0 x 400 mg
	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 150 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 150 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					12,0 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg
<i>Erhaltungstherapie⁹</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	22,1 – 20,1	22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	13,4 – 11,4	13,4 x 1200 mg – 11,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	9 – 7	18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	11,4 – 13,4	34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i>					
<i>Induktion</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 840 mg – 6,0 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1200 mg – 6,0 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 840 mg – 12,0 x 840 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4 x 450 mg – 6 x 600 mg + 6 x 450 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	12 – 18	24 x 100 mg – 36 x 100 mg
Erhaltung⁹					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	22,1 – 20,1	22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	13,4 – 11,4	13,4 x 1200 mg – 11,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	9 – 7	18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliales NSCLC)</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
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
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 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
<i>Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2375 mg	2375 mg	2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	34,8	69,6 x 200 mg + 69,6 x 1000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² – 30 mg/m ² = 47,5 mg – 57 mg	47,5 mg – 57 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg – 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tremelimumab 25 mg	1 IFK	2 329,58 €	2,00 €	222,43 €	2 105,15 €
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 167,38 €	2,00 €	206,55 €	1 958,83 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	2,00 €	10,29 €	215,95 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	2,00 €	19,84 €	407,52 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIF	28,85 €	2,00 €	0,83 €	26,02 €
Gemcitabin 1000 mg	1 PIF	102,35 €	2,00 €	10,62 €	89,73 €
Pemetrexed 500 mg	1 IFK	572,68 €	2,00 €	26,64 €	544,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 840 mg	1 IFK	2 907,75 €	2,00 €	279,03 €	2 626,72 €
Atezolizumab 1200 mg	1 IFK	4 129,23 €	2,00 €	398,62 €	3 728,61 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,33 €	2,00 €	146,43 €	1 404,90 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	397,02 €	2,00 €	36,61 €	358,41 €
Carboplatin 600mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 450mg	1 IFK	228,24 €	2,00 €	10,29 €	215,95 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	5 148,68 €	2,00 €	498,43 €	4 648,25 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIF	28,85 €	2,00 €	0,83 €	26,02 €
Gemcitabin 1000 mg	1 PIF	102,35 €	2,00 €	10,62 €	89,73 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	2,00 €	335,96 €	3 151,27 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	2,00 €	13,20 €	274,27 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	2,00 €	19,82 €	407,15 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	2,00 €	19,84 €	407,52 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	145,81 €	1 399,15 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	285,60 €	2 687,22 €
Pemetrexed 500 mg	1 IFK	572,68 €	2,00 €	26,64 €	544,04 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	1 424,56 €	2,00 €	67,07 €	1 355,49 €
Vinorelbin 10mg	1 IFK	294,01 €	2,00 €	13,42 €	278,59 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
<i>Hydrierung und forcierte Diurese</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	4	91,10 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	6 x 1.000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	4	65,16 €
	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €		
Pemetrexed							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie)							
Dexamethason ¹¹ 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	12	17,31 €
Folsäure ¹² 350 – 1 000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	84	8,68 € - 17,36 €
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	2	1,34 €
10 Zyklen zu jeweils 28 Tagen (Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)							
Dexamethason ¹¹ 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	30	43,28 €
Folsäure ¹² 350 – 1.000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	281	29,04 € - 58,07 €
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	3	2,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Pemetrexed							
2 Zyklen (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1))							
Dexamethason ¹¹ 2 x 4 mg	20 x 4 mg TAB	24,61 €	2,00 €	1,05 €	21,56 €	6	21,56 €
Folsäure ¹² 350 – 1.000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	70	9,30 € - 15,50 €
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	5 x 1.000 µg ILO	4,49 €	0,22 €	0,20 €	4,07 €	1	4,07 €

11 Festbetrag

12 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 – 1 000 µg angegeben ist.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
17,4 Zyklen							
Dexamethason ¹¹ 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	52,2	75,31 €
Folsäure ¹² 350 – 1 000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	365	37,72 € - 75,43 €
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	5,8	3,89 €
Paclitaxel							
2 Zyklen							
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>							
Dexamethason ¹¹ 2 x 20 mg	10 x 20 mg TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €	2	30,42 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 x 4 mg ILO	23,72	2,00€	5,53 €	16,19 €	2	16,19 €
Cimetidin ¹¹ 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	2	17,40 €
4 - 6 Zyklen							
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i>							
Dexamethason ¹¹ 2 x 20 mg	10 x 20 mg TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €	4 - 6	30,42 €
	20 x 20 mg TAB	54,09 €	2,00 €	0,00 €	52,09 €		52,09 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 x 4 mg ILO	23,72 €	2,00€	5,53 €	16,19 €	4 - 6	32,82 € - 48,57 €
Cimetidin ¹¹ 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	4 - 6	17,40 € - 34,80 €
17,4 Zyklen							
Dexamethason ¹¹ 2 x 20 mg	50 x 20 mg TAB	118,88 €	2,00 €	0,00 €	116,88 €	17,4	81,35 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 x 4 mg ILO	23,72 €	2,00€	5,53 €	16,19 €	17,4	112,68 €
Cimetidin ¹¹ 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	17,4	60,55 €
Cisplatin							
<p>Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.</p>							
<i>Hydrierung und forcierte Diurese</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	2	91,10 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	6 x 1.000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	2	32,58 €
	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €		
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 €

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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet

zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca); Fachinformation für Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2023

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca); Fachinformation für Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2023

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

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 21. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tremelimumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2023 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 Tremelimumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2023 statt.

Mit Schreiben vom 9. August 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurde dem G-BA am 31. August 2023 sowie am 15. September 2023 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 26. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. September 2023 20. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken