

# 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)

Atezolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-  
kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression  $\geq 50$  %,   
adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie)

Vom 20. März 2025

## Inhalt

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Rechtsgrundlage.....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>  | <b>2</b>  |
| <b>2.1</b> | <b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>  | <b>3</b>  |
| 2.1.1      | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation.....   | 3         |
| 2.1.2      | Zweckmäßige Vergleichstherapie.....   | 3         |
| 2.1.3      | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....  | 6         |
| 2.1.4      | Kurzfassung der Bewertung.....  | 12        |
| <b>2.2</b> | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>   | <b>13</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>   | <b>13</b> |
| <b>2.4</b> | <b>Therapiekosten.....</b>  | <b>14</b> |
| <b>2.5</b> | <b>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.....</b> | <b>16</b> |
| <b>3.</b>  | <b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>  | <b>19</b> |
| <b>4.</b>  | <b>Verfahrensablauf.....</b>  | <b>19</b> |

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq) am 4. Juli 2022 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 5. Januar 2023 wurde eine Befristung bis zum 1. April 2024 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 17. August 2023 durch eine Befristung bis zum 1. Oktober 2024 verlängert.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tecentriq am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 26. September 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Atezolizumab nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation**

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf  $\geq 50$  % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. März 2025):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf  $\geq 50$  % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:**

Beobachtendes Abwarten

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Atezolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Pembrolizumab und Vinorelbin zugelassen.

- zu 2. Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC kann im Einzelfall nach einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie eine Strahlentherapie folgen. Diese wird aber nicht regelhaft angewendet. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA daher davon aus, dass eine Strahlentherapie nur im Einzelfall für wenige Patientinnen und Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Pembrolizumab (Beschluss vom 17. Oktober 2024)
  - Atezolizumab (Beschluss vom 5. Januar 2023)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie 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. Es sind keine schriftlichen Äußerungen eingegangen.

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

Die Empfehlungen in Leitlinien<sup>2,3,4,5</sup> zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC/AJCC<sup>6</sup>.

Es ergeben sich Änderungen der Stadienklassifikationen insbesondere in den Stadien IB und III im Vergleich zur Stadienklassifikation in der 7. Edition UICC, die der Studie IMpower010 zugrunde lag. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien II bis IIIA nach TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC bestimmt.

In der S3-Leitlinie wird empfohlen, Patientinnen und Patienten mit NSCLC (ohne EGFR oder ALK Alteration) im Stadium II oder IIIA nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie mit einer PD-L1 Expression  $\geq 50\%$  eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr anzubieten. Da es sich vorliegend jedoch um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Atezolizumab handelt, scheidet Atezolizumab selber als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

---

<sup>2</sup> Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 3.0 – März 2024; AWMF-Registernummer: 020-007OL

<sup>3</sup> Daly ME et al., 2024. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

<sup>4</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019. Lung cancer: diagnosis and management.

<sup>5</sup> Pisters K et al., 2022. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update

<sup>6</sup> Union for International Cancer Control / American Joint Committee of Cancer

Zudem steht der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab unabhängig von der PD-L1-Expression für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC (ohne EGFR oder ALK Alteration) und nach platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung (Zulassung vom 12.10.2023). In der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 17.10.2024). Laut aktueller S3-Leitlinie sollte eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab unabhängig vom PD-L1 Status angeboten werden. Zum Hintergrund dieser Empfehlung wird in der Leitlinie angegeben, dass der Überlebensvorteil in der pivotalen Studie in den einzelnen PD-L1 Expressionsgruppen sehr heterogen und auch unterschiedlich zu Studien von Pembrolizumab im Stadium IV war. Dabei war in der Kohorte mit PD-L1 Expression  $\geq 50\%$  die Verbesserung des DFS nicht signifikant.<sup>2</sup>

Diesbezüglich wird in der gemeinsamen Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) zur vorliegenden Nutzenbewertung darauf hingewiesen, dass ein Vergleich gegenüber Pembrolizumab formal aufgrund der Zulassung möglich sei, aber dass für Pembrolizumab in der Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $> 50\%$  kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo gezeigt wurde. In der Stellungnahme wird die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten als angemessen betrachtet.

In der Gesamtschau wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet für den vorliegenden Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Atezolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet nach Ablauf der Befristung als zweckmäßige Vergleichstherapie das beobachtende Abwarten festzulegen. Das beobachtende Abwarten stellt insbesondere auf entsprechende Nachsorgeuntersuchungen ab, die in der medizinischen Versorgung nach vollständiger Tumoresektion durchgeführt werden.

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Nutzenbewertung Ergebnisse aus der multizentrische, offenen randomisierten Studie IMpower010 vor, in der Atezolizumab mit Best-Supportive-Care (BSC) verglichen wird. Der durchgeführte BSC-Vergleich in der Studie IMpower010 entspricht hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Die im Oktober 2015 gestartete und noch laufende Studie wird in 204 Studienzentren in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt.

Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IB – IIIA (UICC/AJCC Klassifikation nach der 7. Edition) nach vollständiger Tumorresektion unabhängig von der PD-L1-Expression sowie vom EGFR- und ALK-Mutationsstatus eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1). Zudem mussten die Patientinnen und Patienten für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet sein.

Die Studie gliedert sich in eine Rekrutierungsphase sowie eine anschließende Randomisierungsphase. In der Rekrutierungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten (N = 1280) eine adjuvante cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie nach prüfärztlicher Wahl (Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed) für bis zu 4 Zyklen.

In die Randomisierungsphase der Studie wurden insgesamt 1005 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Atezolizumab (N = 507) oder BSC (N = 498) zugeteilt.

Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA vor, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf  $\geq 50\%$  der Tumorzellen sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen aufweisen beziehungsweise einen unbekanntem Mutationsstatus dieser Gene aufweisen. Insgesamt umfasst die Teilpopulation 106 Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm und 103 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

In der Studie IMpower010 betrug die Zeit zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie für ca. 35 % der Patientinnen und Patienten mehr als 60 Tage. Laut Leitlinienempfehlung<sup>7</sup> sollte die adjuvante Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen. Subgruppenauswertungen des pharmazeutischen Unternehmers für die Patientinnen und Patienten mit  $\leq 60$  beziehungsweise  $> 60$  Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie für die Endpunkte Gesamtüberleben und DFS zeigten keine statistisch signifikante Effektmodifikation. In der Nutzenbewertung wird jedoch darauf verwiesen, dass sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen die adjuvante Chemotherapie  $\leq 60$  Tage leitliniengerecht nach Tumorresektion begonnen wurde, ausgeprägtere Effekte im Vergleich zu der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie lagen, zeigten.

Für die laufende Studie IMpower010 liegen aktuell 3 Datenschnitte vor:

- 21.01.2021 (Interimsanalyse des DFS nach 193 Ereignissen (geplant nach etwa 190 Ereignissen))
- 18.04.2022 (Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 251 Ereignissen (geplant nach etwa 254 Ereignissen))
- 26.01.2024 (Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 316 Ereignissen und finale Analyse des DFS nach 240 Ereignissen (geplant nach etwa 237 Ereignissen))

---

<sup>7</sup> Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 3.0 – März 2024; AWMF-Registernummer: 020-007OL

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für alle Endpunkte den 3. Datenschnitt zur Nutzenbewertung heran.

#### Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 5. Januar 2025 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie IMpower010 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sein können. Insbesondere lagen die Daten zur präspezifizierten finalen Analyse des krankheitsfreien Überlebens zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts der Studie IMpower010 nicht vor, deswegen wurde die Aussagekraft der Studie als limitiert eingeschätzt und es verblieben Unsicherheiten.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie IMpower010 vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die geforderten Auswertungen vor, sodass die Befristungsaufgaben insgesamt als umgesetzt angesehen werden.

#### Zu verbleibenden Limitationen der Studie IMpower010

In der Studie IMpower010 erfolgte der Ausschluss einer zerebralen Metastasierung entweder mittels Magnetresonanztomografie (MRT) oder mittels Computertomografie (CT)-Untersuchung. Gemäß Leitlinien ist allerdings nur das MRT das Verfahren der Wahl zur Detektion von Hirnmetastasen, so dass weiterhin eine Unsicherheit besteht, ob Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen wurden.

Zusätzlich erfolgte der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie IMpower010 auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Basierend auf den im Dossier vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wird ein Teil der Patientinnen und Patienten nach neuer Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC nicht mehr den Stadien II bis IIIA zugeordnet. Laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Stellungnahmeverfahren liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der bewertungsrelevanten Teilpopulation, die nach aktueller 8. Klassifikation Tumore im Stadium IIIB aufweisen, bei 11 %.

Insgesamt bestehen somit weiterhin Unsicherheiten dahingehend, ob alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie vorweisen.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität

##### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben war in der Studie IMpower10 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Anhand der Angaben für die relevante Teilpopulation zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie



gering war. Die Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ist für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Atezolizumab im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.

## Morbidität

### *Rezidive*

Der Endpunkt wird dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben und umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, regionäres Rezidiv, Fernrezidiv, neues primäres NSCLC und Tod (ohne vorheriges Rezidiv).

Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach vollständiger Tumoresektion bis zum vorliegenden Datenschnitt ein Rezidiv erleiden oder bei denen ein neues primäres NSCLC auftritt oder die versterben. Als Ereignis gilt das erste qualifizierende Ereignis.

Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs, neuen primären NSCLC oder Tod, je nachdem, was zuerst auftritt.

In der unverblindeten Studie IMpower010 wurde das krankheitsfreie Überleben durch Prüferinnen und Prüfer bewertet. Mit der Studienprotokollversion 9 wurde zusätzlich eine retrospektive zentrale, verblindete Beurteilung (BICR, blinded independent central review) durch eine unabhängige Prüferinrichtung (IRF, independent review facility) ermöglicht. Diese zentrale Beurteilung lag zum aktuellen Datenschnitt für etwa 94 % der Patientinnen und Patienten vor, es gingen also nicht alle Studienteilnehmenden in diese Bewertung ein. Weiter beinhaltet die vorliegende Auswertung zum DFS gemäß BICR keine Auflistung der einzelnen qualifizierenden Ereignisse. Da sich aber auf Grundlage der vorgelegten Auswertungen keine relevanten Unterschiede zwischen der Bewertung des DFS durch BICR oder durch Prüferinnen und Prüfer zeigen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die präspezifizierten Auswertungen durch Prüferinnen und Prüfer herangezogen.

In beiden Endpunkten (Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Der (Hoch-)Risikozeitraum wird mit der vorliegenden Beobachtungszeit als abgedeckt angesehen.

## Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower010 nicht erhoben.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

In der Studie IMpower010 traten in beiden Studienarmen bei der Mehrzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse wurden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende UE (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

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

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Therapieabbruch aufgrund von UE*

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

### *Spezifische UE*

#### *Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE*

Für die Endpunkte Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE liegen keine verwertbaren Daten vor.

#### *Weitere spezifische UE*

Für die Endpunkte Fieber (PT, UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Zusammenfassend lässt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE für die Behandlung mit Atezolizumab feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Atezolizumab vor.

### Gesamtbewertung

Die Nutzenbewertung von Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf  $\geq 50\%$  der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, basiert auf Ergebnissen der Studie IMpower010 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA vor, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf  $\geq 50\%$  der Tumorzellen sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen aufweisen beziehungsweise einen unbekanntem Mutationsstatus dieser Gene aufweisen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Bei der Interpretation des Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen ist. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Atezolizumab im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower010 nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE für die Behandlung mit Atezolizumab. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Atezolizumab vor.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben und dem deutlichen Vorteil im Endpunkt Rezidive Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes gewichtet und stellen das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht in Frage.

Im Ergebnis wird für Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf  $\geq 50\%$  der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen Phase-III-Studie IMpower010.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie IMpower010 wird als niedrig eingeschätzt.

Für den Endpunkt Rezidive wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Für die SUE und schweren UE wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingeschätzt.

Für Therapieabbruch aufgrund von UE ergibt sich durch das offene Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial.

Insgesamt bestehen Unsicherheiten dahingehend, ob alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie vorweisen, da sowohl für einen Anteil der Patientinnen und Patienten der Nachweis von Hirnmetastasen nicht leitlinienkonform erfolgte als auch ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht mehr den Stadien II bis IIIA nach neuer Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC zugeordnet werden kann.

Zudem ist die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung des Zusatznutzen dadurch limitiert, dass keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben worden sind.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.

#### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 5. Januar 2023:

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf  $\geq 50$  % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben“.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird wie folgt bestimmt: Beobachtendes Abwarten.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab wurden Ergebnisse aus der randomisierten, offenen Studie IMpower010 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Unsicherheiten ergeben sich aufgrund von unzureichenden Folgetherapien im Vergleichsarm.

In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Atezolizumab.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE für die Behandlung mit Atezolizumab. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Atezolizumab vor.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben und dem deutlichen Vorteil im Endpunkt Rezidive Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes gewichtet und stellen das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht in Frage.

Im Ergebnis wird für Atezolizumab ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Unsicherheiten ergeben sich insgesamt daraus, ob alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie vorweisen, da für einen Teil der Nachweis von Hirnmetastasen nicht leitlinienkonform erfolgte als auch ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht mehr den Stadien II bis IIIA nach neuer Stadieneinteilung der 8. Auflage UICC/AJCC zugeordnet werden kann.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

## **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).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zur Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Die Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers beinhaltet Über- oder Unterschätzungen, die mit Unsicherheiten einhergehen. Insgesamt liegt die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Unsicherheiten ergeben sich unter anderen dadurch, dass sich der pharmazeutische Unternehmer bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten auf die 7. Auflage UICC bezieht. Durch die nunmehr 8. UICC-Auflage ergeben sich teilweise Änderungen in den Stadienklassifikationen und den Anteilswerten für die einzelnen Stadien, die sich auf mehrere Herleitungsschritte auswirken, insbesondere auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko gemäß Fachinformation.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko herangezogenen Publikation (Kraywinkel et al. (2018)) konnte für die Zuordnung der Tumorstadien gemäß UICC nur in ca. 80 % der NSCLC-Fälle eine Zuordnung der Tumorstadien vorgenommen werden. Die Anteilswerte je Stadium würden möglicherweise anders ausfallen, sofern Angaben für diejenigen Fälle mit unbekanntem UICC-Stadium vorgelegen hätten.

Hinsichtlich des Anteils von Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion ergeben sich Unsicherheiten, da sich die herangezogenen Anteilswerte jeweils auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC beziehen.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus dem Abzug der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation beziehungsweise mit ALK-positivem NSCLC, da sich beide Anteils-Schätzungen unter anderem auf abweichende Krankheitsstadien beziehen.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2025):

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

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

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2025).

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

Basierend auf den Angaben der Fachinformation ist die Behandlungsdauer für die adjuvante Therapie mit Atezolizumab auf 12 Monate begrenzt, kann aber patientenindividuell kürzer sein. Vor diesem Hintergrund werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet.

### Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie       | Behandlungsmodus       | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--------------------------------|------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel    |                        |  |                                     |   |
| Atezolizumab                   | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4   | 1                                   | 17  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                        |  |                                     |   |
| beobachtendes Abwarten         |                        | nicht bezifferbar                                |                                     |   |

### Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie       | Dosierung/<br>Anwendung | Dosis/<br>Patientin<br>bzw.<br>Patient/<br>Behand-<br>lungs-<br>tage | Verbrauch<br>nach<br>Wirkstärke/<br>Behandlungs-<br>tag | Behand-<br>lungstage/<br>Patientin<br>bzw.<br>Patient/<br>Jahr | Jahresdurchs-<br>chnitts-<br>verbrauch<br>nach<br>Wirkstärke |
|--------------------------------|-------------------------|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel    |                         |  |   |  |  |
| Atezolizumab                   | 1 875 mg                | 1 875 mg   | 1 x 1875 mg   | 17,0   | 17 x 1 875 mg  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                         |  |   |  |  |
| beobachtendes Abwarten         |                         | nicht bezifferbar  |   |  |  |

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie            | Packungsg-<br>röße | Kosten<br>(Apotheken<br>abgabe-<br>preis) | Rabatt<br>§ 130<br>SGB V | Rabatt<br>§ 130a<br>SGB V | Kosten nach<br>Abzug<br>gesetzlich<br>vorgeschrie-<br>bener<br>Rabatte |
|-------------------------------------|--------------------|---|--------------------------|---------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel         |                    |   |                          |                           |  |
| Atezolizumab 1 875 mg               | 1 ILO              | 4 129,23 €                                | 1,77 €                   | 232,53 €                  | 3 894,93 €   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie      |                    |   |                          |                           |  |
| beobachtendes Abwarten              |                    | nicht bezifferbar                         |                          |                           |  |
| Abkürzungen: ILO = Injektionslösung |                    |   |                          |                           |  |

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2025

### 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.

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

### **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 Satz 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.

### 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 Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V 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:

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf  $\geq 50$  % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Fachinformation zu Atezolizumab (Tecentriq); Tecentriq 840 mg/1 200 mg; Stand: Dezember 2024

### **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. April 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 26. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. September 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Atezolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 18. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum                            | Beratungsgegenstand  |
|-----------------------------|----------------------------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 21. April 2020                   | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                       |
| AG § 35a                    | 4. Februar 2025                  | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung   |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Februar 2025                 | Durchführung der mündlichen Anhörung   |
| AG § 35a                    | 18. Februar 2025<br>4. März 2025 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. März 2025                    | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage  |
| Plenum                      | 20. März 2025                    | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL   |

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken