

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

Vom 5. Januar 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 Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	11
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4	Therapiekosten.....	14
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Atezolizumab eingesetzt werden können.....	17
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17

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

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

Am 7. Juni 2022 hat Tecentriq die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 4. Juli 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Atezolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression \geq 50 % der TC, EGFR/ALK-negativ, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet 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 ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.01.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Im Anwendungsgebiet steht bezogen auf den Zulassungsstatus der Wirkstoff Vinorelbin zur Verfügung.
- zu 2. Für Patienten mit komplett reseziertem NSCLC kann im Einzelfall nach einer adjuvanten Cisplatin-basierter Chemotherapie eine Strahlentherapie folgen. Diese wird aber nicht regelhaft angewendet.
- zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor.
- 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.

In den Leitlinien gibt es für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC nach adjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie (und im Einzelfall, aber nicht regelhaft, einer nachfolgenden Strahlentherapie) keine Empfehlung für eine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung. Da die

Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, beschränken sich die Empfehlungen der Leitlinien auf die Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven.

Angesichts der vorliegenden Therapiesituation und unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und der Empfehlungen zur Nachsorge hat der G-BA „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 Atezolizumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren 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. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial), Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA) und PD-L1-Expression im Tumorgewebe (Tumorzellen 2/3 und jegliches Immunzellen vs. Tumorzellen 0/1 und Immunzellen 2/3 vs. Tumorzellen 0/1 und Immunzellen 0/1).

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 bzw. einen unbekanntem Mutationsstatus dieser Gene aufweisen. Im Rahmen der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum EGFR- und ALK-Mutationsstatus vor, die klarstellen, dass ca. 90 % der Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus eine plattenepitheliale Tumorhistologie aufwiesen, sodass bei fast allen dieser Patientinnen und Patienten auch ohne explizite Testung ein negativer Mutationsstatus angenommen werden kann. Eine weitere Unsicherheit, die hinsichtlich des zeitlichen Abstands von mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie in der Dossierbewertung vom IQWiG angemerkt wurde, konnte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens durch Subgruppenauswertungen für die Patientinnen und Patienten mit ≤ 60 bzw. > 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie ausgeräumt werden. Insgesamt umfasst die Teilpopulation 106 Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm und 103 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Die Behandlung mit Atezolizumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Atezolizumab war in der Studie IMpower010 nicht vorgesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie IMpower010 ist das krankheitsfreie Überleben (DFS). Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Für die laufende Studie IMpower010 liegen aktuell 2 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))

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für alle Endpunkte den 2. Datenschnitt zur Nutzenbewertung heran. Für das DFS wird vom pharmazeutischen Unternehmer der 1. Datenschnitt herangezogen.

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 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.

Insgesamt bestehen somit 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.

Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowohl für den 1. Datenschnitt als auch für den 2. Datenschnitt nicht hervorgeht, aus welchen Gründen bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.

Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu durchgeführten Operationen und Strahlentherapien bei den Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach. Er führt dazu aus, dass insbesondere bei lokoregionären Rezidiven eine alleinige Operation oder Bestrahlung eine adäquate Folgetherapie darstellen kann. Aus den Angaben ergibt sich jedoch, dass im Vergleichsarm Operationen und Strahlentherapien zu einem Großteil zur Behandlung von Fernmetastasen (entsprechend befanden sich die Patientinnen und Patienten im Stadium IV, regelhaft palliative Therapiesituation) und nicht von lokoregionären Rezidiven durchgeführt wurden. Zwar ist es möglich, dass (wie ebenfalls vom pharmazeutischen Unternehmer beschrieben) auch bei Patientinnen und Patienten mit einzelnen Fernmetastasen zunächst eine lokale Behandlung der Metastasen mittels Operation oder Strahlentherapie angezeigt ist, jedoch ist im weiteren progressiven Verlauf der Erkrankung, auch unter Berücksichtigung des Therapiestandards zum Zeitpunkt der Studie, davon auszugehen, dass ab einem gewissen Zeitpunkt die Indikation für eine systemische Folgetherapie – mit leitlinienkonformem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie – besteht. Es ist daher weiterhin zu kritisieren, dass im Vergleichsarm mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv überhaupt keine systemische Folgetherapie und mehr als 50 % der Patientinnen und Patienten keine Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor erhielten und sich dies auch zum 2. Datenschnitt nicht maßgeblich ändert. Die Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben sind somit auch unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren nicht quantifizierbar.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben (DFS) und Rezidivrate

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) wird in der Studie IMpower010 als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat: erstes dokumentiertes Wiederauftreten der Erkrankung, Auftreten eines neuen primären NSCLC, Tod durch jegliche Ursache.

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können im

weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Der kombinierte Endpunkt umfasst in der Studie IMpower010 folgende Einzelkomponenten:

- Lokales Rezidiv
- Regionales Rezidiv
- Fernrezidiv
- ZNS-Metastase
- Neues primäres NSCLC
- Tod ohne Rezidiv

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen ausschließlich für den 1. Datenschnitt vom Januar 2021 vor. Diese decken nur ca. 70 % des Beobachtungszeitraums der Studie IMpower010 ab. Obwohl durch die längere Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt Daten mit einem höheren Informationsgehalt zur Verfügung stehen, werden diese sowohl im Dossier als auch im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert, dass zwei präspezifizierte Analysen des DFS durchgeführt werden: Die Interimsanalyse im Januar 2021 und die finale Analyse voraussichtlich Ende 2023. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers wäre zur Einhaltung internationaler Standards und Guidelines zu Good Clinical Practice keine Auswertung des DFS zum 2. Datenschnitt möglich. Zusätzlich führt er an, dass die Interimsanalyse bereits Grundlage für die europäische Zulassung bildet und aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers daher ausreichend sei.

Diesem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird nicht gefolgt. Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage für die vorgelegten Datenschnitte entsprechende Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte vorzulegen, auch wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Daher verbleibt die Kritik am Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers auch nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens und es wird festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Morbidität aus der Studie IMpower010 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind.

Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen (UE) nach SOC und PT vor, ohne dabei die Häufigkeitsschwellen gemäß Dossievorlage zu berücksichtigen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens werden Auswertungen unter Verwendung der Schwellenwerte der Dossievorlage vorgelegt. Zusätzlich ist die im Dossier vorgelegte Auswertung der immunvermittelten UE (UE,

schwerwiegende UE, schwere UE) nicht geeignet, die immunvermittelten UE umfassend abzubilden.

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 ≥ 3)

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

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen 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 UEs

Für die Endpunkte Fieber (PT, UEs), 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 wegen mehrerer negative Effekte bei SUE und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen UE ein Nachteil für die Behandlung mit Atezolizumab feststellen.

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 ≥ 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 ≥ 50 % der Tumorzellen sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen aufweisen bzw. 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. Insgesamt verbleiben daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Beurteilung des Ausmaßes des statistisch signifikanten Unterschieds zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten in Bezug auf die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität.

Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten DFS und Rezidive der Kategorie Morbidität vor. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes ein bedeutendes Therapieziel.

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

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Endpunkten schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

In der Gesamtbetrachtung steht der positive Effekt auf das Gesamtüberleben relevanten Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes gewichtet und stellen den positiven Effekt auf das Gesamtüberleben insgesamt nicht infrage. Das Ausmaß des Effektes auf das Gesamtüberleben weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu beobachtendem Abwarten hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt.

In der Gesamtbewertung wird daher 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 nicht-quantifizierbarer 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 die SUE und schweren UE wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Für Abbruch wegen UEs 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 zuzuordnen werden kann.

Zudem ist die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung des Zusatznutzen insgesamt dadurch limitiert, dass keine verwertbaren Daten für den Endpunkten DFS und Rezidive der Endpunktkategorie Morbidität herangezogen werden können und zudem keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben worden sind.

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

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Atezolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen basieren auf dem 2. Datenschnitt vom 18. April 2022 der Studie IMpower010. Die Daten zum krankheitsfreien Überleben zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts liegen nicht vor. Somit ist die Aussagekraft limitiert und es verbleiben Unsicherheiten. Die präspezifizierte finale Analyse des krankheitsfreien Überlebens wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer für das 3. Quartal 2023 angekündigt.

Vor diesem Hintergrund, dass weitere klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung von weiteren Ergebnissen aus der Studie IMpower010 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01. April 2024 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

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

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Atezolizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Atezolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 Verfo). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Atezolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Atezolizumab als Monotherapie: adjuvante 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 $\geq 50\%$ aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-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. Es verbleiben relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Beurteilung des Ausmaßes in Bezug auf die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität.

In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die vorgelegten Ergebnisse zu den Endpunkten Krankheitsfreies Überleben (DFS) und Rezidivrate sind jedoch nicht verwertbar. Hintergrund ist der, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zum 2. Datenschnitt keine Daten zu diesen Endpunkten vorgelegt worden sind, obwohl dieser Datenschnitt aufgrund der längeren Beobachtungsdauer einen höheren Informationsgehalt aufweist.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Bei den Endpunkten schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Atezolizumab vor.

In der Gesamtbetrachtung steht der positive Effekt auf das Gesamtüberleben relevanten Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile stellen den positiven Effekt auf das Gesamtüberleben insgesamt nicht infrage. Das Ausmaß des Effektes auf das Gesamtüberleben weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu beobachtendem Abwarten hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt.

Insgesamt wird daher 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 $\geq 50\%$ aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

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

Die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses ist bis zum 01. April 2024 befristet, da für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) die finale Analyse aus der Studie IMpower010 erwartet wird.

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).

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Lungenkarzinom zu ermöglichen, wird für die vorliegende Berechnung die vom Robert Koch-Institut prognostizierte Inzidenz für das 2022 59 700 Patientinnen und Patienten herangezogen².

Dies liegt niedriger als die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anzahl von 64 922 Patientinnen und Patienten.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 bis 83,6 %³ (43 939 bis 49 909).
2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC wird hinsichtlich der Stadien IIA (2,2%), IIB (7,8%) bis IIIA (12,3%) unterteilt⁴. Es ergibt sich eine Spanne von 9 794 bis 11 125.
3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten nach Tumorresektion ergibt laut pharmazeutischen Unternehmer 58,2 % (5 700 bis 6 476). Davon erhalten 87,4 bis 89,7% laut pharmazeutischen Unternehmer eine vollständige Resektion (4982 bis 5808).
4. Eine adjuvante Chemotherapie erhalten laut pharmazeutischen Unternehmer 63,1% bis 66,2% der resezierten Patientinnen und Patienten (3 144 bis 3 845).
5. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation liegt laut pharmazeutischen Unternehmer bei 10,3 % bis 14,2 % (324 bis 546), mit ALK liegt bei 2 % bis 5,1 % (63 bis 196). Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR und ALK-Mutationen liegt dementsprechend bei 2757 bis 3103.
6. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % liegt laut pharmazeutischen Unternehmer bei 28,9 % (794 bis 897).

² Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021

³ Nutzenbewertungsverfahren D-832 Selpercatinib; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/846

⁴ Nutzenbewertungsverfahren D-701 Osimertinib; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/713/

7. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 %³ ergeben sich 704 bis 792 Patientinnen und Patienten.

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2022):

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

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2022).

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

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

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 alle 14 Tage	26,1	1	26
	oder			
	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17
	oder			
	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
beobachtendes Abwarten		nicht bezifferbar		

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26	26 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	17	17x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	13	26 x 840 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten		nicht bezifferbar			

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab 840 mg	1 IFK	2 923,44 €	1,77 €	163,67 €	2 758,00 €
Atezolizumab 1 200 mg	1 IFK	4 151,65 €	1,77 €	233,81 €	3 916,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2022

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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „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 folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des

maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Atezolizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss 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.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 4. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Juli 2022 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 11. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 21. November 2022 statt.

Mit Schreiben vom 22. November 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 8. Dezember 2022 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 20. Dezember 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. April 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. November 2022 13. Dezember 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken