

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin)**

Vom 2. April 2020

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4	Therapiekosten .....	14
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>23</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>23</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) wurde am 15. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 3. September 2019 hat Atezolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. September 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Atezolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2020 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 vorgetragene 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 wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50\%$  (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Pembrolizumab als Monotherapie

- b) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $< 50\%$  (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)

*oder*

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie

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

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

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

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

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

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR und ALK-positive Tumormutationen die Wirkstoffe Bevacizumab, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Trametinib, Vindesin und Vinorelbin zur Verfügung. Zusätzlich ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin im Off-label-Use verordnungsfähig.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben.  
Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt deshalb nicht in Betracht. Die Durchführung einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Für das Anwendungsgebiet von Atezolizumab liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:  
Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
  - Pembrolizumab (NSCLC, Kombinationstherapie): Beschluss vom 19. September 2019

- Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Pembrolizumab (PD-L1 Expression: TPS  $\geq$  50 %): Beschluss vom 3. August 2017
- Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16. März 2017

Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VI – Off-Label-Use, Beschluss vom 18. Oktober 2018: Carboplatinhaltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

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

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und des zugelassenen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab differenziert der G-BA Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend der PD-L1-Expression mit einem Trennwert von 50 % (TPS) in zwei Teilpopulationen.

a) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq$  50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen; Erstlinientherapie

Aktuelle Leitlinien empfehlen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression von  $\geq$  50% eine Monotherapie mit Pembrolizumab. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie auf Basis von Daten aus der Studie Keynote-024 ergab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 3. August 2017). Pembrolizumab führte zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens und verzögerte das Auftreten von schweren UE. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich ebenfalls vorteilhafte Effekte und bedeutsame Krankheitssymptome traten später auf. Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von  $\geq$  50 % (TPS) auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie bewertet. Da sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren lässt und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich ist, wurde einen Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Auf dieser Datenbasis legt der G-BA Pembrolizumab als Monotherapie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % (TPS) fest.

b) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $<$  50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen; Erstlinientherapie

Für Patienten mit einer PD-L1 Expression  $<$ 50% stellt laut der vorliegenden Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cis- oder Carboplatin) mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) einen Therapiestandard dar. Aus der Evidenz lässt sich jedoch keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten.

Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der

Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patienten orientieren sollte.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) wurde auf Basis einer Meta-Analyse der beiden randomisierten, kontrollierten Studien Keynote-021G und Keynote-189 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pemetrexed plus platinhaltiger Chemotherapie festgestellt. Es zeigte sich ein Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben, dessen Ausmaß aufgrund vorliegender Subgruppenanalysen und deren relevanter Unsicherheiten nicht quantifizierbar war. Bei der Festlegung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass eine Meta-Analyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien die Datenbasis für diese Teilpopulation bildet. Des Weiteren wurde in den Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung von klinischen Experten ausgeführt, dass Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie einen weiteren Behandlungsstandard in der Versorgung darstellt. Daher sieht der G-BA auch diese Therapieoption als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet an.

Nab-Paclitaxel ist in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLCs zugelassen. In den Leitlinien wird diese Kombination im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, daher stuft der G-BA nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Bevacizumab ist nicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Leitlinien beschreiben Bevacizumab (zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie) lediglich als eine mögliche Therapieoption für ausgesuchte Patienten. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko steht eine unklare Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber. Auf Basis der vorliegenden Evidenz stellt Bevacizumab keine Standardtherapie im geplanten Anwendungsgebiet dar.

Da Atezolizumab laut vorliegendem Anwendungsgebiet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin angewendet wird, ist davon auszugehen, dass die Patienten grundsätzlich für eine Kombinationschemotherapie geeignet sind, sodass Monochemotherapien wie Gemcitabin oder Vinorelbin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen.

In der Gesamtschau hat der G-BA für Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese für die Teilpopulation b) um Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ergänzt.

Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung des Beschlusses zu Pembrolizumab vom 19. September 2019 und des in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten vorgebrachten Stellenwerts von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie in der Versorgung.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50\%$  (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem TPS von  $\geq 50\%$ , nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

- b) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $< 50\%$  (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Daten der laufenden, offenen, randomisierten Phase III-Studie IMpower130 vor. In der Studie IMpower130 wurde Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin mit nab-Paclitaxel + Carboplatin verglichen. Die Studie wird in 131 Zentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht-plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV, die bislang keine Therapie für das Stadium IV erhalten hatten und einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)  $\leq 1$  aufwiesen, eingeschlossen. Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel im Tumorgewebe sowie vom EGFR- und ALK-Status, jedoch mussten diese bei Studieneinschluss bekannt sein.

Insgesamt wurden 723 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin: N = 483; nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin: N = 240). Stratifiziert wurde in der Studie IMpower130 nach Geschlecht, Vorhandensein von Lebermetastasen zu Baseline und PD-L1-Expressionsstatus gemäß Immunhistochemie (IHC).

Die PD-L1-Expression im Tumorgewebe wurde über den Anteil PD-L1-positiver Tumorzellen (TC) und PD-L1-positiver Immunzellen (IC) bestimmt. Eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers als Annäherung an einen Tumor Proportion Score (TPS)  $< 50\%$  angesehen. Komplementär dazu wird eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 durch den pharmazeutischen Unternehmer als Annäherung an eine PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  gemäß TPS gewertet. Es wird kritisch gesehen, dass eine nachvollziehbare und stichhaltige Begründung, inwieweit insbesondere eine PD-L1-Expression von IC3 tatsächlich einer Annäherung an einen TPS  $\geq 50\%$  entspricht, durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt wurde. Da jedoch im vorliegenden Fall der

Anteil der Patienten mit ausschließlich IC3 (ohne TC3) gering ist (5,3 % der Studienpopulation), wird für die vorliegende Nutzenbewertung die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Aufteilung der Patienten (PD-L1-Expression < 50% = TC0/1/2 und IC0/1/2; PD-L1-Expression ≥ 50 % = TC3 und IC3) herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Dossier die Ergebnisse zu zwei Teilpopulationen ein. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation ist die NEM-Population (Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen sowie einer näherungsweise PD-L1-Expression gemäß TPS von < 50 % (TC0/1/2 und IC0/1/2); N= 554: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin: N= 368, nab-Paclitaxel + Carboplatin: N= 186). Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Wildtyp (WT)-Population dar. Die WT-Population (N= 685; Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin: N= 456; nab-Paclitaxel + Carboplatin: N= 229) umfasst Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen einschließlich der Patienten mit einer näherungsweise PD-L1 Expression ≥ 50% TPS.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte jeweils gemäß Fachinformation. Sowohl die Patienten im Interventionsarm als auch die Patienten im Vergleichsarm erhielten 4 bis 6 Zyklen der Studienmedikation und im Anschluss im Interventionsarm eine Monotherapie mit Atezolizumab beziehungsweise im Vergleichsarm nach Ermessen des Prüfarztes Best Supportive Care (BSC) oder Pemetrexed.

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität, Behandlungsabbruch durch den Patienten oder bis zum Tod behandelt. Nach Krankheitsprogression konnten die Patienten bei entsprechender Eignung eine Monotherapie mit Atezolizumab als Folgetherapie erhalten. Diese Patienten wurden für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels zensiert.

In der Studie IMpower130 wurden das Gesamtüberleben und das PFS als co-primäre Endpunkte definiert. Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zu dem Zeitpunkt, bei dem 457 Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben in der WT-Population stattfanden. Es liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem ersten Datenschnitt vom 15. März 2018 handelt es sich um die präspezifizierte Analyse nach Eintritt von 352 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Der zweite nicht-präspezifizierte Datenschnitt vom 4. September 2018 wurde durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) gefordert und beinhaltet ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben.

Für die Bewertung des Gesamtüberlebens werden die Daten des 2. Datenschnittes der NEM-Population herangezogen, welcher im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) angefordert wurde. Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und Lebensqualität werden die Daten der NEM-Population vom 1. Datenschnitt herangezogen. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen stellt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Ergebnisse der WT-Population dar. Da der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % in der WT-Population jedoch weniger als 20 % beträgt, werden die Daten der WT-Population vom 1. Datenschnitt in der vorliegenden Fallkonstellation für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.

In der Studie IMpower130 betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 4. September 2018 für die bewertungsrelevante NEM-Population im Vergleichsarm 13,1 Monate und im Interventionsarm 18,2 Monate (Hazard Ratio (HR): 0,83; 95%-KI [0,66;1,03], p-Wert = 0,096). Der Unterschied ist insgesamt statistisch nicht signifikant.



Ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für den Endpunkt Mortalität ist somit nicht belegt.

### Morbidität

#### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (HR = 0,79; 95%-KI [0,64; 0,96], p-Wert = 0,0204). Das mediane PFS bei Patienten im Vergleichsarm lag bei 6,5 Monaten und bei Patienten im Interventionsarm bei 7,1 Monaten.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IMpower130 kein statistisch signifikantes Ergebnis bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung relevanten 2. Datenschnittes vom 4. September 2018 der IMpower130-Studie nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.

#### *Symptomatik*

Zur Erfassung der Symptomatik wurden in der Studie IMpower130 die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 eingesetzt. In beiden Fällen wird die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert.

Es zeigen sich in keinem der beiden Fragebögen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für den Endpunkt Symptomatik ist somit nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand*

In der Studie IMpower130 wurde der Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor, bei denen eine Veränderung auf der VAS um mindestens 7 oder 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als Response definiert wurde. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der minimal important difference (MID) zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen

wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus war die Auswertung des EQ-5D mittels Responderanalysen nicht prädefiniert. Vor dem Hintergrund, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

Die Responderanalysen auf Basis einer MID von 10 Punkten zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für den Endpunkt Gesundheitszustand ist somit nicht belegt.

### Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower130 die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Es wird dabei jeweils die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet, die als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert ist, wobei sich für diesen Endpunkt in der NEM-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte.

Es zeigt sich in den Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation für das Merkmal Lebermetastasen zu Studienbeginn. Hierbei liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus (Interaktion: p-Wert = 0,017) und kognitive Funktion (Interaktion: p-Wert = 0,029) bei der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen zu Studienbeginn vor. Bei Patienten ohne Lebermetastasen zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zudem ergab die Subgruppenanalysen für den Endpunkt soziale Funktion (Interaktion: p-Wert = 0,003) eine Effektmodifikation für das Merkmal Raucherstatus. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nieraucher. Für ehemalige oder aktive Raucher zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Effektmodifikationen für die Merkmale Lebermetastasen zu Studienbeginn und Raucherstatus zeigen sich für keine anderen Endpunkte in der IMpower130-Studie. Daher wird die Aussagekraft der Subgruppenanalysen insgesamt als zu gering bewertet, um eine nach dem Merkmal Lebermetastasen zu Studienbeginn bzw. Raucherstatus getrennte Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität vorzunehmen.

Somit liegt unter Berücksichtigung der NEM-Population kein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In der Studie IMpower130 war eine Erhebung der UE bis 30 Tage nach Behandlungsende oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie geplant. Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt UE werden daher nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), immunvermittelte UE, immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)*

Die Erhebung der SUE, immunvermittelten UE, immunvermittelten SUE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) war in der Studie IMpower130 bis 90 Tage nach Behandlungsende oder wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wurde geplant. Es liegen keine Angaben zum Zeitraum zwischen Therapieabbruch und Beginn einer Folgetherapie vor. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist davon auszugehen, dass der Beginn einer Folgetherapie zwar nicht unmittelbar, aber innerhalb eines schmalen

Zeitfensters nach Therapieabbruch erfolgt. Somit fehlen bei einer Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels für diese Endpunkte Informationen zu einem nicht unwesentlichen Beobachtungszeitraum, wodurch möglicherweise ein relevanter Anteil an Ereignissen nicht berücksichtigt wird.

Für SUE, immunvermittelte UE, immunvermittelte SUE sowie immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) liegen somit keine verwertbaren Daten vor.

Aus Sicht des G-BA ist die gewählte Operationalisierung für die Bewertung problematisch und das vorliegende Resultat dieser Operationalisierung hätte vermieden werden können, indem eine einheitliche Dauer der Nachbeobachtung festgelegt worden wäre.

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)*

Die Ereignisse für den Endpunkt schwere UE wurden in der Studie IMpower130 30 Tage nachbeobachtet. Auch bei diesem Endpunkt kann sich durch die Zensierung zum Zeitpunkt des Beginns der Folgetherapie eine kürzere Nachbeobachtungszeit ergeben. Da die Nachbeobachtungszeit aber maximal 30 Tage beträgt, wird davon ausgegangen, dass dies keinen relevanten Einfluss auf das Ergebnis für diesen Endpunkt hat.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin (HR: 1,24; 95%-KI [1,03;1,49];  $p = 0,026$ ).

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Spezifische UE (schwere UE mit CTCAE-Grad 3-4)*

Für spezifische UE konnte ausschließlich eine Auswahl von spezifischen UEs für schwere UEs mit CTCAE-Grad 3-4 erfolgen. Die Nachbeobachtung erfolgte für 30 Tage. In Analogie zu dem Endpunkt schwere UE wird eine kürzere Nachbeobachtungszeit aufgrund der Zensierung von Therapiewechslern auch bei den spezifischen UE (schwerer UE mit CTCAE-Grad 3-4) als nicht relevant eingestuft.

Hierbei liegt für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) sowie Untersuchungen (SOC), Synkope (PT) und Dyspnoe (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie vor.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird die offene, randomisierte Phase III-Studie IMpower130 zum Vergleich von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin herangezogen. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin nicht belegt, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt.

Hinsichtlich des Gesundheitsstatus, gemessen anhand der EQ-5D VAS, und der Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Gleichermaßen zeigen sich für die Endpunktkategorie Lebensqualität basierend auf der NEM-Population anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für spezifisch unerwünschte Ereignisse immunvermittelter Nebenwirkungen keine verwertbaren Aussagen vor. Bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) sowie einer Auswahl von spezifisch schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) zeigt sich ein Nachteil für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau zeigen sich für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität und Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Nachteile für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) werden als für die Patienten bedeutsam angesehen. Unter Berücksichtigung der Rate der Therapieabbrüche, die sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterscheidet, werden die Nachteile bei den Nebenwirkungen insgesamt jedoch nicht als derart gravierend erachtet, um in der Gesamtbewertung die Feststellung eines geringeren Nutzens zu rechtfertigen.

Zusammenfassend ist für Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin. Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.

In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie
- b) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie

#### **Zu Patientengruppe a)**

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

- Pembrolizumab als Monotherapie

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die vorliegende Patientenpopulation daher nicht belegt.

## **Zu Patientengruppe b)**

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

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie

Für diese Patientengruppe werden die Daten der offenen, randomisierten Phase-III Studie IMpower130 herangezogen, die vergleichende Aussagen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben (Mortalität), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ermöglichen.

Für die Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und Lebensqualität zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede in der bewertungsrelevanten NEM-Teilpopulation zwischen den Studienarmen.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile für die Atezolizumab-Kombinationstherapie bei schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) sowie weiteren spezifischen UE.

In der Gesamtschau zeigen sich für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität und Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Nachteile für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) werden als für die Patienten bedeutsam angesehen. Unter Berücksichtigung der Rate der Therapieabbrüche, die sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterscheidet, werden die Nachteile bei den Nebenwirkungen insgesamt jedoch nicht als derart gravierend erachtet, um in der Gesamtbewertung die Feststellung eines geringeren Nutzens zu rechtfertigen.

Zusammenfassend ergibt sich kein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen (Pembrolizumab: 19. September 2019; Osimertinib: 17. Januar 2019; Alectinib 21. Juni 2018; Ceritinib: 01. Februar 2018), wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2019 mit 56979 Patienten aus dem Beschluss von Pembrolizumab (vom 19. September 2019) für die

Berechnungen herangezogen. Über 9 Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 bis 82%.<sup>2</sup>
2. Davon befinden sich 49,2 % der Patienten im Stadium IV.<sup>3</sup>
3. Der Anteil von aktivierenden EGFR-Mutationen liegt bei ungefähr 4,9 bis 10,3%.<sup>2,4</sup>
4. Der Anteil der ALK-Translokationen liegt bei ungefähr 2 bis 3,9 %.<sup>5,6</sup>
5. Eine nicht-plattenepitheliale Histologie weisen 63,1% der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV auf.<sup>6</sup>
6. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 bis 78,5% der Fälle durchgeführt.<sup>3</sup>
7. Von Teilschritt 2 wird die Summe der Treibermutationen aus den Teilschritten 3 bis 4 abgezogen.
- 8a. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) beträgt 28,9 %.<sup>3</sup>
- 8b. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS < 50 %) beträgt 71,1 %.<sup>3</sup>
9. Anteil der GKV-Patienten: 85,9%.<sup>7</sup>

*Daraus ergeben sich für*

- a) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq$  50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie  
ca. 2320 bis 2640 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie  
ca. 5700 bis 6480 Patienten

## **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. Februar 2020):

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

---

<sup>2</sup> Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019

<sup>3</sup> Beschluss zu Pembrolizumab vom 03.08.2017

<sup>4</sup> Angaben basieren auf den von der Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) unabhängigen Anteilswerten

<sup>5</sup> Beschluss zu Crizotinib vom 16.06.2016

<sup>6</sup> Beschluss zu Nivolumab vom 20.10.2016

<sup>7</sup> Beschluss zu Pembrolizumab vom 19.09.2019

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

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

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial 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: 15. März 2020).

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Atezolizumab in der Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel und Carboplatin während der Induktionsphase 1.200 mg alle drei Wochen über vier oder sechs Zyklen. Auf die Induktionsphase folgt eine Erhaltungsphase ohne Chemotherapie, während der Atezolizumab 1.200 mg alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung wird das dreiwöchige Therapieschema herangezogen.

Laut Fachinformation (Cisplatin Accord (Stand: 07/2017)) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m<sup>2</sup>, in Kombination mit Docetaxel und Pemetrexed 75 mg/m<sup>2</sup> und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>.

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m<sup>2</sup> bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6 Zyklen	1	4 - 6
+ Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6 Zyklen	1	4 – 6
+ Nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6 Zyklen	3	12 – 18
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4 Zyklen	1	11,4 – 13,4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
a) <u>Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von <math>\geq</math> 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie</u>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
b) <u>Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von <math>&lt;</math> 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie</u>				
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4

(Fortsetzung)



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
+ Vinoreblin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	3	52,2

#### Verbrauch:

Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m<sup>2</sup> (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.<sup>8</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4 – 6	4 x 1200 mg – 6 x 1200 mg
+ Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg +1 x 450 mg	4 – 6	4 x 600 mg + 4 x 450 mg – 6 x 600 mg + 6 x 450 mg
+ Nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	12 – 18	24 x 100 mg – 36 x 100 mg
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1200 mg – 13,4 x 1200 mg

(Fortsetzung)

<sup>8</sup><https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179005.html>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
a) <u>Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von <math>\geq 50</math> % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie</u>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
b) <u>Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von <math>&lt; 50</math> % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie</u>					
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg
+ Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
+ Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> = 2375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2000 mg + 69,6 x 200 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
+ Vinoreblin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34,8	34,8 x 50 mg
	30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg

(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg +1 x 450 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg
+ Nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	1 IFK	4.692,05 €	1,77 €	264,69 €	4.425,59 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	227,97 €	1,77 €	10,29 €	215,91 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Nab-Paclitaxel	1 PIS	429,09 €	1,77 €	52,91 €	374,41 €
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	1 IFK	4.692,05 €	1,77 €	264,69 €	4.425,59 €

(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
a) <u>Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von <math>\geq 50\%</math> (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie</u>					
Pembrolizumab	1 IFK	3.083,93 €	1,77 €	172,85 €	2.909,31 €
b) <u>Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von <math>&lt; 50\%</math> (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie</u>					
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,26 €	1,77 €	0,30 €	15,19 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,43 €	1,77 €	1,73 €	43,93 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	227,97 €	1,77 €	10,29 €	215,91 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Docetaxel	1 IFK	1.397,36 €	1,77 €	175,44 €	1.220,15 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,57 €	1,77 €	0,83 €	25,97 €
Gemcitabin 2000 mg	1 IFK	193,96 €	1,77 €	8,68 €	183,51 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	360,27 €	1,77 €	16,57 €	341,93 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	535,31 €	1,77 €	24,88 €	508,66 €
Pemetrexed 500 mg	1 PIK	2.533,30 €	1,77 €	558,64 €	1.972,89 €
Vinoreblin 10 mg	10 IFK	293,74 €	1,77 €	13,42 €	278,55 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	1.424,29 €	1,77 €	67,07 €	1.355,45 €

(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin 450 mg	1 IFK	227,97 €	1,77 €	10,29 €	215,91 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Nab-Paclitaxel	1 PIS	429,09 €	1,77 €	52,91 €	374,41 €

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg <sup>9</sup>	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €	17,4	81,32 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,62 €	1,77 €	1,97 €	14,88 €	17,4	103,56 €
Ranitidin 50 mg i.v.	5 IFK	15,08 €	1,77 €	0,19 €	13,12 €	17,4	45,66 €
Pemetrexed							
Dexamethason <sup>9</sup> 2 x 4 mg	100 TAB 4 mg	79,27 €	1,77 €	5,40 €	72,10 €	52,2	75,27 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag <sup>10</sup>	100 x 400 µg TAB	15,96 €	0,80 €	2,34 €	12,82 €	365	46,79 € - 93,59 €
Vitamin B12 <sup>10</sup> 1.000 µg/Tag	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,33 €	6,70 €	6	4,02 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

<sup>9</sup> Festbetrag

<sup>10</sup> Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 (Stand: 10. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 25. September 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. September 2019 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 20. Dezember 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2020 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 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 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Februar 2020 4. März 2020 18. März 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken