

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: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1- Expression $\geq 1\%$)

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. April 2020 (BAnz AT 28.05.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Atezolizumab

Beschluss vom: 2. April 2020

In Kraft getreten am: 2. April 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2019):

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Studie IMpassion130:

Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel

Teilpopulation: Patientinnen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-81) und dem Addendum (A20-11) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	185	25,0 [19,6; 30,7] 94 (50,8)	184	18,0 [13,6; 20,1] 110 (59,8)	0,71 [0,54; 0,93] 0,013 + 7,0 Monate

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	149	7,5 [6,7; 9,2] 149 (80,5)	163	5,3 [3,8; 5,6] 163 (88,6)	0,63 [0,50; 0,80] < 0,0001 + 2,2 Monate
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^{c,d}					
Fatigue	164	1,8 [1,1; 1,9] 142 (86,6)	158	1,9 [1,1; 2,7] 126 (79,7)	1,06 [0,83; 1,35] 0,613
Übelkeit und Erbrechen	164	3,8 [2,8; 6,0] 115 (70,1)	158	4,3 [2,8; 5,6] 102 (64,6)	1,01 [0,77; 1,33] 0,934
Schmerz	164	3,1 [2,0; 4,6] 123 (75,0)	158	5,1 [3,5; 7,4] 100 (63,3)	1,34 [1,03; 1,76] 0,031
Dyspnoe	164	3,9 [3,2; 5,6] 103 (62,8)	158	4,8 [2,9; 7,4] 90 (57,0)	1,03 [0,78; 1,37] 0,821
Schlaflosigkeit	164	6,6 [4,4; 12,2] 90 (54,9)	158	7,3 [4,0; 15,6] 76 (48,1)	1,03 [0,75; 1,39] 0,863
Appetitverlust	164	4,9 [3,8; 8,4] 97 (59,1)	158	4,3 [3,5; 6,1] 93 (58,9)	0,94 [0,70; 1,25] 0,661

Verstopfung	164	4,8 [3,7; 7,8] 102 (62,2)	158	5,7 [3,4; 7,6] 93 (58,9)	0,95 [0,72; 1,26] 0,744
Diarrhö	164	4,9 [3,7; 8,3] 100 (61,0)	158	6,0 [4,7; 9,3] 87 (55,1)	1,12 [0,84; 1,49] 0,432
EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen) c,d					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	164	1,1 [1,0; 1,2] 139 (84,8)	158	1,9 [1,1; 1,9] 124 (78,5)	1,18 [0,92; 1,51] 0,205
Symptome im Brustbereich	164	17,4 [9,8; 24,8] 67 (40,9)	158	12,0 [8,2; n. e.] 60 (38,0)	0,96 [0,67; 1,37] 0,813
Symptome im Armbereich	164	4,6 [2,8; 5,6] 103 (62,8)	158	4,1 [2,8; 7,4] 93 (58,9)	0,99 [0,75; 1,31] 0,945
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten ^e				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c,f					
	161	2,8 [1,9; 3,7] 122 (75,8)	151	3,7 [2,8; 5,2] 102 (67,5)	1,07 [0,82; 1,40] 0,590

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) c,f					
globaler Gesundheitsstatus	164	2,9 [2,1; 3,7] 121 (73,8)	158	2,8 [2,4; 3,8] 104 (65,8)	1,00 [0,77; 1,31] 0,982
Rollenfunktion	164	2,8 [1,9; 3,7] 122 (74,4)	158	2,8 [2,4; 3,8] 119 (75,3)	0,91 [0,71; 1,18] 0,493
körperliche Funktion	164	3,1 [2,5; 4,4] 120 (73,2)	158	3,8 [3,1; 5,2] 116 (73,4)	0,97 [0,75; 1,25] 0,798
emotionale Funktion	164	6,5 [5,0; 9,5] 90 (54,9)	158	6,0 [3,8; 9,6] 86 (54,4)	0,91 [0,67; 1,22] 0,512
kognitive Funktion	164	3,0 [2,8; 3,9] 117 (71,3)	158	3,5 [2,8; 4,4] 108 (68,4)	0,96 [0,74; 1,26] 0,792

soziale Funktion	164	2,8 [2,1; 4,7] 120 (73,2)	158	2,9 [2,8; 3,8] 110 (69,6)	0,96 [0,74; 1,25] 0,793
EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) ^{c,f}					
Körperbild	164	n. e. 38 (23,2)	158	n. e. 29 (18,4)	1,19 [0,73; 1,93] 0,479
Zukunfts- perspektive	164	3,8 [2,7; 7,4] 93 (56,7)	158	4,7 [2,8; 14,3] 78 (49,4)	1,04 [0,77; 1,40] 0,777
sexuelle Aktivität	164	23,7 [14,7; n. e.] 56 (34,1)	158	n. e. [12,0; n. e.] 54 (34,2)	0,88 [0,60; 1,28] 0,495
Freude am Sex	keine verwertbaren Daten ^e				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel		Placebo + nab-Paclitaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt)					
	185	k. A. 185 (100,0)	181	k. A. 177 (97,8)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	185	k. A. 43 (23,2)	181	k. A. 31 (17,1)	1,17 [0,74; 1,87] 0,501
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 - 4)					
	185	k. A. 97 (52,4)	181	k. A. 73 (40,3)	1,20 [0,89; 1,63] 0,234
Abbruch wegen UEs					
	185	k. A. 37 (20,0)	181	k. A. 13 (7,2)	2,34 [1,24; 4,41] 0,007
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immun- vermittelte UE	185	k. A. 107 (57,8)	181	k. A. 66 (36,5)	1,63 [1,20; 2,22]

					0,002
immun-vermittelte SUE	185	k. A. 3 (1,6)	181	k. A. 3 (1,7)	0,80 [0,16; 3,96] 0,778
Immun-vermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	185	k. A. 10 (5,4)	181	k. A. 7 (3,9)	1,20 [0,46; 3,17] 0,710
Untersuchungen (SOC, schwere UEs, CTCAE-Grad 3–4)	185	k. A. 26 (14,1)	181	k. A. 11 (6,1)	2,06 [1,02; 4,18] 0,041

- ^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
^b Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; Datenschnitt vom 2.1.2019
^c Ergebnisse für alle Patientinnen und Patienten, für die 1 Auswertung zu Studienbeginn und mindestens 1 Auswertung nach Studienbeginn vorlag.
^d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
^e unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf
^f Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HLT: High Level Term; HR = Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse, VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↓	Nachteil in der Symptomskala Schmerz
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	kein relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in Abbruch wegen UEs und in spezifischen UEs

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem

Verzerrungspotential
↔: kein relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor
n.b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression \geq 1% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

ca. 920 – 1110 Patienten

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/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativem Mammakarzinom (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumore eine PD-L1-Expression \geq 1% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	80.979,34 €
nab-Paclitaxel	29.203,98 €
Gesamt:	110.183,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
eine Anthrazyklin- oder Taxanhaltige - Therapie	2.081,55 € - 56.917,24 € ²

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Paclitaxel	230,54 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2	26	1.846 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3.159 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Doxorubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	5 - 11	405 € - 891 €

² Die Kostenspanne ergibt sich aus der kostengünstigen Therapie Doxorubicin und der kostenintensiven Therapie liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid

Doxorubicin (in Kombination mit Docetaxel oder mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	9 - 11	729 € - 891 €
Doxorubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	7 - 9	567 € - 729 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Doxorubicin pegyliert, liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1.053 €
Doxorubicin liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Epirubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	10 - 16	810 € - 1.296 €
Epirubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12 - 16	972 € - 1.296 €
Epirubicin (in Kombination mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	15 - 16	1.215 € - 1.296 €
Epirubicin (in Kombination mit Docetaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12 - 13	972 € - 1.053 €

Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2.818,80 €
------------	---	------	---	------	------------

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken