

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (Urothelkarzinom)

Vom 16. März 2018

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.....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
	2.4 Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekosten	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 folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Wirkstoff ist der 2. Oktober 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. September 2017. das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2018 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 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 (Zulassung vom 21. September 2017)

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

a) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

- Vinflunin

b) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate)

- Vinflunin

oder

- Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

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.

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

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. Für die Therapie des Urothelkarzinoms sind neben Atezolizumab die Wirkstoffe Cisplatin, Doxorubicin, Gemcitabin, Methotrexat, Nivolumab, Pembrolizumab und Vinflunin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in der vorliegenden Therapiesituation nicht angezeigt.
- zu 3. Zur Arzneimitteltherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Therapie liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinoms wird von den Leitlinien einhellig Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin empfohlen.

Eine relevante Anzahl von Patienten ist allerdings nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet. Die von Leitlinien für dieses Patientenkollektiv insbesondere empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen. Patienten, die für Cisplatin ungeeignet sind, sind jedoch klinisch nicht als einheitliche Gruppe anzusehen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand kann alternativ zu Carboplatin mit Gemcitabin eine Monochemotherapie in Betracht gezogen werden. Ausgehend von der vorliegenden Evidenz kann keine eindeutige Empfehlung für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel abgeleitet werden. Der G-BA hat daher für die Teilpopulation der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind, eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Vinflunin weist in der Therapiesituation nach vorangegangener Cisplatin-basierter Chemotherapie bei insgesamt limitierter Evidenz aufgrund seiner Zulassungsstudie derzeit noch den umfassendsten Evidenzkörper auf. Im Rahmen der Zulassungsstudie wurden jedoch vornehmlich Patienten untersucht, die innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie rezidierten. Vinflunin ist für diese Patienten mit frühem Rezidiv als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz kann jedoch auch keine definierte Abgrenzung zwischen Frührezidiv und Spätrezidiv erfolgen.

Gemäß den Empfehlungen aus relevanten Leitlinien sind daher auch bei Patienten mit Rezidiv 6 bis 12 Monate nach der Erstlinientherapie sowohl Vinflunin als auch eine Wiederaufnahme der Cisplatin-basierten Erstlinien-Chemotherapie als zweckmäßige Therapieoptionen anzusehen. Es liegt keine Evidenz vor, die einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen gegenüber der jeweiligen anderen aufzeigt.

In den für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie heranzuziehenden Leitlinien und unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz liegen, Vinflunin ausgenommen, keine Empfehlungen für eine anderweitige Monotherapie, beispielsweise mit Doxorubicin, vor.

Seit Kurzem stehen im Anwendungsgebiet zudem, sowohl in der Erstlinientherapie als auch danach, Wirkstoffe aus der Gruppe der PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert jedoch derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet nach platinhaltiger Vortherapie sind in der Gesamtschau somit sowohl Vinflunin als auch eine erneute Behandlung mit einer Cisplatin-basierter Chemotherapie bei Patienten mit einem Spätrezidiv zweckmäßige Therapieoptionen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

Für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Teilanwendungsgebiet Ergebnisse einarmiger Studien bzw. einzelner Arme von vergleichenden Studien nicht-adjustiert gegenüber.

Für Atezolizumab liegen die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, einarmigen Studie IMvigor210 vor. In die bewertungsrelevante Kohorte der Studie wurden 123 Patienten ohne vorangegangene Chemotherapie zur Behandlung des inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms eingeschlossen. Die hinsichtlich der Dosierung fachinformationskonforme Behandlung mit Atezolizumab wurde bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder einem Therapiewechsel fortgesetzt. Als primärer Endpunkt wurde die objektive Ansprechraten nach RECIST-Kriterien erhoben. Als sekundäre Endpunkte wurden die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben erhoben. Ergebnisse zu Morbiditätsendpunkten und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor. Unerwünschte Ereignisse wurden für das Nutzenbewertungsdossier ebenfalls berichtet, sowohl hinsichtlich relevanter Gesamtraten, als auch hinsichtlich spezifischer Chemotherapie-assoziiertes und Immuntherapie-assoziiertes Ereignisse.

Als alleinige Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer die Kombination Carboplatin und Gemcitabin heran und hat entsprechende Studien identifiziert, in denen die Patienten diese Kombination erhielten. Vier der herangezogenen Studien waren einarmig (Bellmunt 2001, Carles 2000, Linardou 2004 und Bamias 2007). Darüber hinaus wurde ein einzelner Studienarm der Studie De Santis 2012 berücksichtigt.

Vor dem Hintergrund der bereits oben beschriebenen besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin und Gemcitabin grundsätzlich zu berücksichtigen.

Soweit die in den Studien als Komparator eingesetzte Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung 7 weiterer Studien, für die jedoch unklar ist, ob die eingeschlossenen Patienten für Cisplatin ungeeignet waren, kann nicht herangezogen werden.

Die Nichteignung für eine Cisplatin-basierte Therapie war für die Hauptanalyse operationalisiert als das Vorliegen von mindestens einem Kriterium nach Galsky 2011: reduzierter Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 bzw. Karnofsky-Index 60 bis 70%), eingeschränkte Nierenfunktion, Hörverlust oder periphere Neuropathie (jeweils CTCAE ≥ 2), oder Herzinsuffizienz mit Schweregrad nach NYHA von III). Dies entspricht den Kriterien, die auch in der Studie IMvigor210 für die Feststellung, dass Cisplatin keine geeignete Behandlungsoption darstellt, herangezogen wurden.

In den Publikationen zu den Studien wurden unterschiedliche Endpunkte berichtet. So liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben nur aus 4 Studien vor; Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität fehlen in Gänze. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen wurden nur selektiv berichtet bzw. wurden nicht adäquat operationalisiert und sind daher unvollständig. So liegen aus den herangezogenen Vergleichsstudien keine Angaben zu den Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen vor (schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE). Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen UE liegen nur aus IMvigor210 und 2 Vergleichsstudien vor.

Gesamtbewertung

Insgesamt ist in der Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen von Atezolizumab aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt. Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, die nicht allein durch systematische Verzerrung zustande gekommen sein könnten. Insbesondere die Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben in der einarmigen Studie IMvigor210 liegen mit 15,9 Monaten im Vergleich zu Ergebnissen unter Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin mit Werten von 7,2 bis 10 Monaten nicht in einer Größenordnung, bei der hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass ein Unterschied nicht allein auf systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Gleiches gilt für die Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Im Rahmen der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten 4 Einzelvergleiche zum Gesamtüberleben, sind nur die Ergebnisse von 2 Auswertungen statistisch signifikant unterschiedlich.

Hinsichtlich spezifischer UE wurden in Ermangelung weiterer Angaben aus den Vergleichsstudien nur solche gegenübergestellt, die in mindestens einer der für den Vergleich herangezogenen Studien erhoben wurden. Zwangsläufig ist diese Gegenüberstellung dadurch auf Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen fokussiert, da alle für den Vergleich herangezogenen Studien Chemotherapien untersuchten. Die Angaben zu spezifischen UE sind aus diesem Grund nicht geeignet eine umfassende Übersicht zu den Schadensaspekten von Atezolizumab zu gewährleisten, sodass einzelne signifikante Vorteile bei spezifischen UE insgesamt nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab in der Erstlinientherapie Cisplatin-ungeeigneter Patienten sind.

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorangegangener Cisplatin-basierter Chemotherapie liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der offenen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Studie IMvigor211 vor. Die Nachbeobachtungsphase der Studie dauert noch an.

In der laufenden Studie IMvigor211 werden an 198 Zentren weltweit erwachsene Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG Status 0 oder 1) mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom und Progress nach vorangegangener platinbasierter Chemotherapie untersucht. Insgesamt wurden 911 Patienten eingeschlossen und im Interventionsarm mit Atezolizumab (N = 467) beziehungsweise im Vergleichsarm (N = 464) mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes behandelt. Als chemotherapeutische Wirkstoffe standen den Studienärzten dabei Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel zur Verfügung. Die Zuteilung zur jeweiligen Chemotherapie fand vor der Randomisierung statt. Daher ist es möglich, die Teilpopulation gesondert zu betrachten, die konform mit der europäischen Zulassung mit Vinflunin behandelt wurde, und zwar ohne die Randomisierung aufzuheben. Bewertungsrelevant sind somit diejenigen Patienten, die nach Maßgabe des Arztes bei Studienbeginn einer Vinflunin-Behandlung zugeteilt wurden (Interventionsarm: N = 252, Vergleichsarm: N = 250). Weitere Stratifizierungsfaktoren waren unter anderem auch das Vorliegen von Lebermetastasen und der Anteil an Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) positiver Immunzellen (IC) in der Tumorbiopsie (IC 0/1 vs. IC 2/3).

Relevante Patientencharakteristika waren bezogen auf die beiden Studienarme hinreichend gleichmäßig verteilt, bzw. wurden vorliegende Imbalancen durch die Wahl adäquater Analysemethoden hinreichend adressiert.

Die Behandlung mit Atezolizumab erfolgte in der IMvigor211 Studie fachinformationskonform in einer fixen Dosierung von 1 200 mg alle 3 Wochen, bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder der Einschätzung des Studienarztes, dass der Patient von einer weiteren Behandlung nicht mehr profitiert. In der relevanten Population des Vergleichsarms wurden die Patienten regelhaft mit 320 mg/m² Körperoberfläche Vinflunin alle 3 Wochen behandelt. Eine Dosisanpassung unter Berücksichtigung des Alters und der Nierenfunktion war möglich.

Angaben zur Beobachtungsdauer liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Die Behandlungsdauer betrug in der Atezolizumab-Population im Median 3,0 Monate [0; 24] und in der Vinflunin-Population 2,1 Monate [0; 23].

Als primärer Studienendpunkt wurde das Gesamtüberleben erhoben. Das progressionsfreie Überleben, die Art und die Dauer des Ansprechens auf Grundlage radiologischer Untersuchungen wurden ebenso erhoben. Darüber hinaus wurde die Symptomatik mittels der entsprechenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfasst. Letzterer lieferte mittels der Funktionsskalen zudem Ergebnisse zu Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls berichtet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Datenschnitt vom 13. März 2017 betrug das mediane Gesamtüberleben 9,2 Monate im Interventionsarm und 8,3 Monate in der Vinflunin-Gruppe des Vergleichsarms (HR: 0,97 [0,78; 1,19]). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich des primären Studienendpunkts Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Vinflunin nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach RECIST-Kriterien oder dem Tod jeglicher Ursache.

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR: 1,19 [0,98; 1,44]). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug unter Therapie mit Atezolizumab 2,1 Monate und unter Therapie mit Vinflunin 4,1 Monate.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie IMvigor211 über den primären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). 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.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde in der IMvigor211 Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Statistisch signifikante Vorteile für Atezolizumab hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung von 10 Skalenpunkten zeigten sich für die Skalen Fatigue (HR: 0,80 [0,64; 1,00], Übelkeit und Erbrechen (HR: 0,74 [0,56; 0,97]), Schlaflosigkeit (HR: 0,74 [0,56; 0,96]) und Verstopfung (HR: 0,73 [0,55; 0,96]) vor. Das Ausmaß dieser Effekte ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Bei den weiteren Symptomskalen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Bezüglich der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen und auch der Symptomskala Schlaflosigkeit ergaben sich Belege für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anteil PD-L1-positiver Immunzellen in der Tumorbiopsie (IC PD-L1). Nur für Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (IC 0/1) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab vor (Übelkeit und Erbrechen: HR 0,62 [0,46; 0,85], Schlaflosigkeit: HR 0,62 [0,45; 0,84]). Für Patienten mit hohem PD-L1-Status (IC 2/3) war der Unterschied zwischen den Interventionen (mediane Zeit bis zum Ereignis) nicht statistisch signifikant und wies sogar jeweils eine umgekehrte Häufigkeit und folglich Effektrichtung auf (Übelkeit und Erbrechen: HR 1,43 [0,82; 2,50], Schlaflosigkeit: HR 1,41 [0,82; 2,43]). Ein Einfluss der PD-L1-Expression auf die Wirksamkeit eines Immun-Checkpoint-Inhibitors ist aufgrund des Wirkmechanismus plausibel und wurde in einer Vielzahl von Untersuchungen bereits festgestellt. Jedoch ist unter Berücksichtigung dessen davon auszugehen, dass eine höhere PD-L1-Expression der Wirksamkeit von Atezolizumab eher zuträglich ist. Die Ursache des vorliegenden Unterschieds ist somit unklar; eine medizinische Rationale ist nicht bekannt.

Bezüglich der Symptomskala Schlaflosigkeit zeigte sich eine weitere Effektmodifikation durch das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen. Nur bei Patienten ohne Lebermetastasen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab vor (HR: 0,66 [0,49; 0,90]). Bei Patienten mit Lebermetastasen ist der Unterschied nicht statistisch signifikant (HR: 1,23 [0,73; 2,06]). Da sich eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal bei keinem weiteren Endpunkt zeigt, wird dieser solitäre Effekt nicht weiter berücksichtigt.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen unter Berücksichtigung der Ergebnisse zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Effekte zugunsten von Atezolizumab hinsichtlich der Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit sowie Verstopfung vor. Die Effekte sind jedoch nur geringfügig.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Skalenpunkte ergab die Auswertung der sechs EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der berücksichtigten Teilpopulation.

Hinsichtlich der Funktionsskala „soziale Funktion“ wurde eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht festgestellt. Im Gegensatz zu weiblichen Patienten (HR: 1,40 [0,86; 2,29]) ist der Unterschied zwischen Atezolizumab und Vinflunin bei männlichen Patienten statistisch signifikant (HR: 0,69 [0,52; 0,92]). Da bezüglich des Merkmals Geschlecht bei keinem anderen Endpunkt eine Effektmodifikation festgestellt wurde, wird dieser solitäre Effekt nicht weiter berücksichtigt.

Ein Zusatznutzen von Atezolizumab für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist in der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse

Nahezu alle Patienten in der Studie IMvigor211 erlitten im Lauf der Studie ein unerwünschtes Ereignis (95,1% vs. 98,3%). Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend dargestellt.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab liegen sowohl hinsichtlich der Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) mit CTCAE Grad ≥ 3 (HR: 0,57 [0,45; 0,72]), der schwerwiegenden UE (HR: 0,58 [0,45; 0,76]), als auch der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vor (RR: 0,57 [0,35; 0,93]).

Hinsichtlich spezifischer unerwünschter Ereignisse ergab sich substanzklassentypisch ein Nachteil von Atezolizumab für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR: 13,72 [1,82; 103,50]). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab lagen für die Ereignisse Pneumonitis (RR: k. A.; p-Wert: 0,048) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR: 9,80 [1,26; 75,95]) vor. Dem gegenüber stehen Vorteile hinsichtlich der schwerwiegenden spezifischen UEs Obstipation (HR: 0,09 [0,02; 0,38]), Neutropenie (RR: 0,01 [0,00; 0,21]), febrile Neutropenie (HR: 0,04 [0,01; 0,32]), wie auch für das UE Schleimhautentzündung (HR: 0,28 [0,15; 0,55]).

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse zugunsten aber auch zuungunsten von Atezolizumab vor. Insgesamt überwiegen die positiven Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich einer geringeren Häufigkeit klassisch mit einer Chemotherapie-assoziierten zytotoxischer Nebenwirkungen. In der Gesamtschau und unter Abwägung der Bedeutung der jeweiligen Ereignisse für den Patienten, liegt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Atezolizumab vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung des vorliegenden Anwendungsgebiets von Atezolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis der Studie IMvigor211 vor.

Insbesondere bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin. Ergänzend zeigen sich geringfügig positive Effekte in Teilaspekten der Morbidität. Dem stehen Nachteile in einzelnen spezifischen UE gegenüber, die jedoch die Vorteile nicht in Gänze aufwiegen. Insbesondere für den Patienten belastende, mit einer Chemotherapie-assoziierte zytotoxische Nebenwirkungen treten seltener auf.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da insbesondere eine Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Zum Nachweis des Zusatznutzens liegt eine offene, randomisierte und aktiv-kontrollierte Studie vor (IMvigor211). Das Verzerrungspotential auf Studienebene und bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und zur Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt anzusehen.

Weiterhin fanden in hohem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensierungen in den Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte, wie auch für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, führen. Dabei unterschieden sich die Gründe für die Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen (z.B. Abbruch wegen Krankheitsprogression: 71,4% (Atezolizumab) vs. 62,8% (Vinflunin), Abbruch wegen UE: 10% (Atezolizumab) vs. 16% (Vinflunin). Unsicherheiten ergeben sich auch daraus, dass davon auszugehen ist, dass die Unterschiede in den Behandlungsdauern bei den Endpunkten, deren Beobachtungszeitpunkte an die Dauer der Therapie gekoppelt sind, zu Unterschieden in den Beobachtungsdauern führen.

Des Weiteren zeigte sich in der IMvigor211 Studie, dass zu Beginn der Behandlung mehr Todesfälle im Atezolizumab-Arm auftraten als im Vergleichsarm. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben kreuzen sich nach etwa 5 Monaten; erst danach ergibt sich ein Vorteil für mit Atezolizumab behandelte Patienten. Im Gegenzug bedeutet dies auch, dass ein Teil der Patienten initial von einer Behandlung mit einer Chemotherapie mehr profitiert als von einer Behandlung mit Atezolizumab. Diese Teilpopulation kann auf patientenindividueller Ebene noch nicht hinreichend sicher identifiziert werden, sodass für einzelne Patienten davon ausgegangen werden muss, dass die Behandlung mit Atezolizumab nicht mit einem Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens einhergeht.

Schließlich kommt hinzu, dass die Angaben zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen, die charakteristisch für die bewertungsgegenständliche Substanzgruppe sind, unvollständig sind (beispielsweise fehlen die mediane Zeit bis zum Auftreten des beobachteten Ereignisses und die Kaplan-Meier-Kurven). Zudem ist durch die verwendete Operationalisierung nicht hinreichend sicherstellt, dass alle relevanten immunvermittelten UEs erfasst werden.

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

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

Dem Beschluss werden bezüglich der Patienten in der Erstlinientherapie die Angaben aus dem Dossier zu Pembrolizumab (Beschluss vom 16. März 2018) zugrunde gelegt. Die Herleitung der Patientenzahlen dort ist nachvollziehbar und plausibel, ist jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen. Unsicherheiten bestehen insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht in Frage kommen. In der den Angaben zugrunde gelegten amerikanischen Registerstudie wurden zum einen nur Patienten berücksichtigt, die mit einem Harnblasenkarzinom diagnostiziert wurden. Urothelkarzinome anderer Harnorgane blieben unberücksichtigt. Noch relevanter ist jedoch, dass zum anderen ausschließlich Patienten für eine Cisplatin-Therapie ungeeignet erachtet wurden und somit in die Registerstudie aufgenommen wurden, die eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Weitere Kontraindikationen für eine Cisplatin-haltige Therapie, wie beispielsweise das Vorliegen einer peripheren Neuropathie, einer bestehenden Schädigung des Gehörs und insbesondere einer Herzinsuffizienz wurden nicht herangezogen. Insgesamt ist aus den genannten Gründen davon auszugehen, dass der Anteil Cisplatin-ungeeigneter Patienten an der Gesamtheit der vorliegenden Patientenpopulation höher ist als vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt. Die Patientenzahlen für die Erstlinien-Patienten sind daher potenziell unterschätzt. Ungeachtet dessen stellen die so ermittelten Patientenzahlen die derzeit best-verfügbare Schätzung dar.

Die Berechnungen des für dieses Verfahren verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers beruht hingegen maßgeblich auf Mortalitätsraten, basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts. Insbesondere da eine Einschränkung auf die bewertungsgegenständlichen Urothelkarzinome unterbleibt, sind von der vorliegenden Herleitung auch Patienten mit Karzinomen anderen Ursprungs umfasst, was eine potenzielle Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen bedingt.

Bezüglich der vorbehandelten Patienten werden dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu Nivolumab (Beschluss vom 21. Dezember 2017) zugrunde gelegt, unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmer von Pembrolizumab, Nivolumab und Atezolizumab, sowie der Angaben aus den jeweiligen Dossierbewertungen des IQWiG.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen im Dossier zu Nivolumab war rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen versehen. Insbesondere ging aus einigen der herangezogenen Auswertungen nicht hervor, welcher Anteil der darin berücksichtigten Patienten ein für die vorliegende Bewertung relevantes Tumorstadium oder Metastasierungsmuster aufwies. Darüber hinaus übertrug der pharmazeutische Unternehmer Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet, was mit zusätzlichen Unsicherheiten einhergeht.

Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. Nichtsdestotrotz stellen die Zahlen eine näherungsweise Schätzung auf Basis der derzeit in ihrer Größenordnung plausibelsten verfügbaren Angaben dar.

2.2 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: 12. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.3 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2018).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie:

Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Erstlinienchemotherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die explizite Empfehlungen für die Erstlinienchemotherapie für diese Patienten geben, wird insbesondere die Kombination Carboplatin mit Gemcitabin empfohlen. Diese Kombination ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand kann alternativ eine Monochemotherapie in Betracht gezogen werden. Ausgehend von der vorliegenden Evidenz kann keine eindeutige Empfehlung für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel abgeleitet werden. Die Chemotherapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes. Zu berücksichtigen sind hierbei die Wirkstoffe, die in der Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie diskutiert werden.

Vor diesem Hintergrund erachtet es der G-BA für nicht zielführend, die Therapiekosten anhand der Kosten für einzelne Therapieoptionen abzubilden und stellt fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Atezolizumab</i>				
Atezolizumab	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)				
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>				
patientenindividuell unterschiedlich				
2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie				
<i>Vinflunin</i>				
Vinflunin	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 1)²</i>				
Cisplatin	1 x alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	1	13 – 17
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 2)</i>				
Cisplatin	5 Tage lang alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	5	65 – 85
<i>Cisplatin + Gemcitabin²</i>				
Cisplatin	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Gemcitabin	Jeweils an Tagen 1, 8 und 15 eines 28 Tage Zyklus	13	3	39

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

² Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie kommt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patienten mit Rezidiv nach frühestens 6 - 12 Monaten in Frage.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Atezolizumab</i>					
Atezolizumab	1 200 mg	1 200 mg	1 200 mg/20 ml	17	17 DFL mit 1 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)					
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>					
patientenindividuell unterschiedlich					
2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie					
<i>Vinflunin</i>					
Vinflunin	320 mg/m ² KOF	604,8 mg	2 x 250 mg 3 x 50 mg	17	34 DFL mit 250 mg 51 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 1)²</i>					
Cisplatin	50 – 120 mg/m ² KOF	94,5 mg – 226,8 mg	1 x 100 mg – 2 x 100 mg 1 x 50 mg	13 – 17	13 DFL mit 100 mg – 34 DFL mit 100 mg 17 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 2)²</i>					
Cisplatin	15 – 20 mg/m ² KOF	28,4 mg – 37,8 mg	50 mg	65 – 85	65 DFL mit 50 mg – 85 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin + Gemcitabin²</i>					
Cisplatin	70 mg/m ² KOF	132,3 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg	13	13 DFL mit 100 mg 13 DFL mit 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² KOF	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 DFL mit 1 000 mg
Verwendete Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche					

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Atezolizumab	6 350,52 € 1 200 mg, 1 DFL	5 989,34 € [1,77 € ³ ; 359,41 € ⁴]
Vinflunin	325,80 € 50 mg, 1 DFL	306,60 € [1,77 € ³ ; 17,43 € ⁴]
Vinflunin	1 583,32 € 250 mg, 1 DFL	1 494,40 € [1,77 € ³ ; 87,15 € ⁴]
Cisplatin	47,37 € 50 mg, 1 DFL	43,87 € [1,77 € ³ ; 1,73 € ⁴]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 DFL	71,39 € [1,77 € ³ ; 3,10 € ⁴]
Gemcitabin	74,21 € 1 000 mg, 1 DFL	69,44 € [1,77 € ³ ; 3,00 € ⁴]

Stand Lauer-Tabax: 15. Februar 2018

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (sogenannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des

³ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Wirkstoff Art der Leistung Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ⁵	Kosten pro Leistung ⁶	Behand- lungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin					
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag:					
Cisplatin Dosierungs- schema 1 ⁷	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	13 – 17	118,43 € – 154,87 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ⁸	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	13	118,43 €
Hydrisierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag:					
Cisplatin Dosierungs- schema 1	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	13 – 17	127,06 € – 258,87 €
Cisplatin Dosierungs- schema 2	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	65 – 85	635,31 € – 1 294,34 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	13	127,06 €– 197,96 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

⁵ § 130 SGB V und § 130a SGB V.

⁶ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag.

⁷ Ab einer Cisplatin-Dosierung von mindestens 60 mg/m² KOF zusätzlich zur Hydrisierung.

⁸ Zusätzlich zur Hydrisierung.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. 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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 17. Januar 2017, eingegangen am 8. Juni 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. August 2016 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 28. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2017 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 22. Dezember 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. März 2018 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 6. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. August 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	30. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Februar 2018 27. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken