

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom)**

Vom 20. Juni 2019

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. 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 .....	5
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	7
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten .....	10
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>13</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 als Wirkstoff des Arzneimittels Tecentriq® wurde erstmals am 2. Oktober 2017 in den Verkehr gebracht. Mit Beschluss vom 2. August 2018 hat der G-BA auf Antrag seiner Mitglieder eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Atezolizumab veranlasst. Die erneute Nutzenbewertung wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der derzeit laufenden IMvigor130 (NCT02807636) - Studie und einer damit verbundenen Änderung des zugelassenen Anwendungsgebietes von Atezolizumab mit Beschluss der EU-Kommission vom 2. Juli 2018 veranlasst.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Atezolizumab ist der 2. Januar 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 19. Dezember 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2019 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(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Atezolizumab nicht abgestellt.

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

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

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

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)

- nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder
- die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen (Erstlinie)

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

### 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.

---

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

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 Erstlinientherapie des Urothelkarzinoms bei für Cisplatin nicht geeigneten Patienten sind neben Atezolizumab die Wirkstoffe Doxorubicin, Methotrexat und Pembrolizumab zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in der vorliegenden Therapiesituation nicht angezeigt.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:  
  
Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:  
  
Atezolizumab: Beschluss vom 16. März 2018  
Pembrolizumab: Beschluss vom 16. März 2018
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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 findet alternativ zu Carboplatin mit Gemcitabin eine Monochemotherapie in Leitlinien Erwähnung. Der Behandlung mit einer Monochemotherapie – insbesondere mit den Wirkstoffen Methotrexat und Doxorubicin - wurde jedoch in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kein relevanter Stellenwert in der Versorgungsrealität eingeräumt.

Mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab steht eine weitere in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Mit Beschluss vom 16. März 2018 konnte für Pembrolizumab kein Zusatznutzen festgestellt werden. Der Wirkstoff befindet sich derzeit erneut im Nutzenbewertungsverfahren. Pembrolizumab wird derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA für die Teilpopulation der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind, eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Zu berücksichtigen sind hierbei die Wirkstoffe, die in der oben stehenden Begründung diskutiert werden.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab als Monotherapie wie folgt bewertet:

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin nicht geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen, 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. Die vorgelegten Ergebnisse entsprechen dabei weitestgehend den vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Erstbewertung zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet von Atezolizumab eingereichten Daten.

Vergleichende Ergebnisse aus der derzeit laufenden partiell verblindeten, kontrollierten und randomisierten Phase-III-Studie IMvigor130, die in einem dreiarmligen Design eine Atezolizumab-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie aus Atezolizumab mit Gemcitabin plus Cisplatin oder Carboplatin sowie aus Placebo mit Gemcitabin plus Cisplatin oder Carboplatin vergleicht, sind zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht verfügbar. Es wurden in diese Studie erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom eingeschlossen, die in diesem Krankheitsstadium noch nicht vorbehandelt worden waren. Die Zulassungseinschränkung von Atezolizumab ging aus einer ungeplanten Analyse der Studie IMvigor130 im Rahmen der regelhaften Überprüfung durch ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC) hervor, die ein verringertes Überleben bei Patienten mit niedriger PD-L1-Expression unter Atezolizumab verglichen mit Standard-Chemotherapie zeigte.

Für Atezolizumab liegen somit wie zur Erstbewertung 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 Ansprechrates 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.

Zusätzlich zu den im Rahmen der Erstbewertung eingereichten Ergebnissen wurde für die vorliegende Bewertung ein zusätzlicher, aktuellerer Datenschnitt (12. Juli 2017) der IMvigor210 ausgewertet.

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.

Die Nichteignung für eine Cisplatin-basierte Therapie war operationalisiert als das Vorliegen von mindestens einem Kriterium nach Galsky 2011: reduzierter Allgemeinzustand (ECOG  $\geq$  2 bzw. Karnofsky-Index 60 bis 70%), eingeschränkte Nierenfunktion, Hörverlust oder periphere Neuropathie (jeweils CTCAE  $\geq$  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. Die Datenlage hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse ist wie bereits im Rahmen der Erstbewertung beschrieben erneut unvollständig, da für einige unerwünschte Ereignisse keine Vergleichsdaten vorliegen.

Basis für den vorgelegten Vergleich bilden wie bereits im Dossier zur Erstbewertung die jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien gemäß dem ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet von Atezolizumab. Maßgeblich wäre jedoch die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation aus der Studie IMvigor210 der Patienten mit Tumoren, die eine PD-L1-Expression  $\geq$  5 % aufwiesen, gewesen. Für diese stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse lediglich deskriptiv dar. Die Patientenpopulation gemäß Zulassungseinschränkung umfasste 32 der 123 in die Studie eingeschlossenen Patienten.

### Gesamtbewertung

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Zum einen sind die Daten insbesondere bezüglich der unerwünschten Ereignisse unvollständig. Aufgrund dieser unvollständigen Datenlage kann kein sachgerechter Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen werden. Zum anderen sind die dargelegten Effekte nicht hinreichend groß, um auszuschließen, dass die Unterschiede nicht allein auf Störgrößen zurückzuführen sind.

Das mediane Gesamtüberleben in der einarmigen Studie IMvigor210 ist unter Berücksichtigung des aktuellen Datenschnitts (12. Juli 2017) mit 16,3 Monaten im Vergleich zu Ergebnissen unter Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin mit Werten von 7,2 bis 10 Monaten marginal länger als nach dem zur Erstbewertung vorliegenden Datenschnitt. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass für die Teilpopulation mit Tumoren mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  5 % (Population gemäß aktueller Zulassung) das mediane Gesamtüberleben nur bei 12,3 Monaten liegt.

Im Rahmen der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten 4 Einzelvergleiche zum Gesamtüberleben, sind auch für den aktuellen Datenschnitt nur die Ergebnisse von 2 Auswertungen statistisch signifikant unterschiedlich.

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme unterschiedlicher Studien können aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit nur bei Vorliegen sehr großer Effekte getroffen werden. Solche Effekte liegen hier für relevante Endpunkte zum Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie unerwünschten Ereignissen jedoch nicht vor.

Zusammenfassend liegen somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Atezolizumab als Monotherapie vor, dies gilt insbesondere für die Patientenpopulation gemäß aktueller Zulassung (Patienten mit Tumoren mit einer PD-L1-Expression  $\geq 5\%$ ). Aufgrund der eingeschränkten Datenlage ist daher für Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin nicht geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen, ein Zusatznutzen von Atezolizumab als Monotherapie nicht belegt.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen (Erstlinie)

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

Die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Studie IMvigor130, auf deren Grundlage die Änderung des vorliegenden, zugelassenen Anwendungsgebietes von Atezolizumab durch die EMA<sup>2</sup> vorgenommen wurde, liegen zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vor. Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben, erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Studie IMvigor130 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2021 als angemessen erachtet.

##### Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Studienergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der derzeit laufenden Studie IMvigor130 vorgelegt werden.

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

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

---

<sup>2</sup> European Medicines Agency

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

### 2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Atezolizumab aufgrund eines Antrages wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach §13 (5. Kapitel § 13 Abs.1 Satz 1 VerfO).

Die erneute Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Atezolizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei folgender Patientengruppe:

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5$  % aufweisen (Erstlinie)

#### Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie IMvigor210 zur Behandlung mit Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom vor. Diesen stellt er in einem nicht-adjustierten Vergleich die Ergebnisse von Studien zur Kombinationstherapie mit Carboplatin und Gemcitabin gegenüber.

Vor dem Hintergrund der 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.

Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit der Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.

Basis für den vorgelegten Vergleich bilden die jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien gemäß dem ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet von Atezolizumab ohne Einschränkung bezüglich der PD-L1-Expression. Dabei wurde für die Studie IMvigor210 ein im Vergleich zur Erstbewertung von Atezolizumab aktuellerer Datenschnitt berücksichtigt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten waren nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da insbesondere bezüglich der unerwünschten Ereignisse eine unvollständige Datenlage vorlag. Darüber hinaus waren die dargelegten Effekte nicht hinreichend groß, um auszuschließen, dass die Unterschiede nicht allein auf Störgrößen zurückzuführen waren. Weiterhin wäre für den vorgelegten Vergleich die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation aus der Studie IMvigor210 der Patienten mit Tumoren, die eine PD-L1-Expression  $\geq 5$  % aufwiesen, maßgeblich gewesen. Ergebnisse für diese Patienten wurden jedoch lediglich deskriptiv dargestellt. Somit liegen insbesondere für diese Patientenpopulation gemäß aktueller Zulassung keine geeigneten Daten vor.

Insgesamt ist für Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin nicht geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5$  % aufweisen, ein Zusatznutzen von Atezolizumab als Monotherapie aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt.



Der Beschluss ist bis zum 01.10.2021 befristet. Die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Studie IMvigor130, auf deren Grundlage die Änderung des vorliegenden, zugelassenen Anwendungsgebietes von Atezolizumab durch die EMA<sup>3</sup> vorgenommen wurde, liegen zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vor. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Studienergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der derzeit laufenden Studie IMvigor130 vorgelegt werden.

## **2.2 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 für Cisplatin ungeeigneten Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen, die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese beziehen sich auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Atezolizumab (Beschluss vom 16. März 2018) zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation und berücksichtigen zusätzlich einen entsprechenden Anteilswert der Patienten mit Tumoren mit einer PD-L1-Expression  $\geq 5\%$ .

Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die tendenziell zu einer Unterschätzung 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.

Weiterhin ergeben sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Tumoren mit einer PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  Unsicherheiten, da der herangezogene Anteilswert sich ausschließlich auf die einarmige Zulassungsstudie von Atezolizumab bezieht und somit aufgrund der Selektivität der Studienpopulation mit Unsicherheit behaftet ist.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen davon auszugehen, dass die Patientenzahlen der für Cisplatin ungeeigneten Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen, höher sind als vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt und daher eine potenzielle Unterschätzung vorliegt. Ungeachtet dessen stellen die so ermittelten Patientenzahlen die derzeit bestverfügbare Schätzung dar.

## **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: 2. Mai 2019):

---

<sup>3</sup> European Medicines Agency

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecentrig-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecentrig-epar-product-information_de.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 eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2019).

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:

Die Evidenz für Therapieoptionen im Rahmen der Behandlung Cisplatin-ungeeigneter Patienten ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die explizite Empfehlungen für die Chemotherapie 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 findet alternativ eine Monochemotherapie Erwähnung. Dieser wurde jedoch in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kein relevanter Stellenwert in der Versorgungsrealität eingeräumt. 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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	kontinuierlich, alle 3 Wochen	17	1	17

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinie)				
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	1.200 mg	1.200 mg	1 x 1.200 mg	17	17 x 1.200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinie)					
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich				

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	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Bezeichnung der Therapie	Packung sgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	1 IFK	4.691,99 €	1,77 €	264,69 €	4.425,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen. IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019

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

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

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

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

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) 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 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 15. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 19. Dezember 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. Dezember 2018 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 27. März 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2019 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 12. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	15. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2018	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Mai 2019 21. Mai 2019 4. Juni 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken