



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 (Urothelkarzinom)

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 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 18. Januar 2018 (BAnz AT 22.03.2018 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab (Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) gemäß dem Beschluss vom 16. März 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren geändert.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Atezolizumab

Beschluss vom: 16. März 2018

In Kraft getreten am: 16. März 2018

BAnz AT TT.MM.JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut 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).

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vinflunin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Ergebnisse der Studie IMvigor211¹:

Endpunktkategorie Endpunkt		Atezolizumab		Vinflunin	Atezolizumab vs. Vinflunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
Mortalität					
Gesamtüberleben (13.03.2017)	252	9,2 [7,9; 10,4] 178 (70,6)	250	8,3 [6,9; 9,6] 184 (73,6)	0,97 [0,78; 1,19]; 0,752
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
PFS (13.03.2017)	252	2,1 [2,1; 2,2] 220 (87,3)	250	4,1 [3,7; 4,3] 218 (87,2)	1,19 [0,98; 1,44]; 0,0782
EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung ^d)					
Fatigue	238	1,4 [0,9; 1,5] 172 (72,3)	230	1,0 [0,8; 1,4] 166 (72,2)	0,80 [0,64; 1,00]; 0,049
Übelkeit und Erbrechen	238	5,5 [3,0; 7,6] 111 (46,6)	230	2,8 [2,1; 3,7] 111 (48,3)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,031
Schmerzen	238	2,1 [1,5; 2,5] 151 (63,4)	230	1,8 [1,4; 2,4] 132 (57,4)	0,98 [0,76; 1,25]; 0,848
Dyspnoe	237	3,5 [2,8; 5,8] 119 (50,2)	229	3,7 [2,3; 6,0] 102 (44,5)	0,96 [0,73; 1,27]; 0,774
Schlaflosigkeit	238	3,7 [3,2; 6,4] 115 (48,3)	230	2,8 [2,0; 4,0] 117 (50,9)	0,74 [0,56; 0,96]; 0,026
Appetitminderung	237	2,1 [1,5; 4,2] 132 (55,7)	230	1,9 [1,4; 3,0] 121 (52,6)	0,99 [0,76; 1,28]; 0,924
Obstipation	238	4,2 [3,0; 5,6] 113 (47,5)	228	1,9 [1,4; 3,7] 112 (49,1)	0,73 [0,55; 0,96]; 0,023
Diarrhö	238	6,2 [4,2; 8,4] 98 (41,2)	228	4,9 [3,7; 14,8] 87 (38,2)	0,87 [0,65; 1,18]; 0,375
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung ^d)					
Globaler Gesundheitsstatus	236	2,2 [1,5; 2,9] 148 (62,7)	229	1,8 [1,5; 2,3] 130 (56,8)	0,92 [0,71; 1,18]; 0,503

¹ Daten aus der IQWiG-Dossierbewertung (A17-52); Ergebnisse zum Endpunkt PFS aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Endpunktkategorie Endpunkt		Atezolizumab		Vinflunin	Atezolizumab vs. Vinflunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
Körperliche Funktion	238	2,1 [1,5; 2,3] 152 (63,9)	230	1,7 [1,4; 2,3] 132 (57,4)	0,95 [0,75; 1,22]; 0,699
Rollenfunktion	238	1,8 [1,4; 2,2] 152 (63,9)	229	1,4 [1,3; 1,6] 146 (63,8)	0,85 [0,67; 1,08]; 0,180
Emotionale Funktion	238	4,6 [3,1; 7,7] 115 (48,3)	229	4,2 [2,9; 5,8] 98 (42,8)	0,90 [0,68; 1,20]; 0,484
Kognitive Funktion	238	2,8 [2,2; 3,5] 124 (52,1)	229	2,3 [1,7; 3,1] 118 (51,5)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,352
Soziale Funktion	238	2,2 [1,7; 2,8] 143 (60,1)	229	1,4 [1,4; 1,8] 135 (59,0)	0,81 [0,64; 1,04]; 0,100
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	247	k. A. 235 (95,1)	242	k. A. 238 (98,3)	–
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	k. A. 141 (57,1)	242	k. A. 164 (67,8)	0,57 [0,45; 0,72]; < 0,001 ^e
SUE	247	k. A. 102 (41,3)	242	k. A. 130 (53,7)	0,58 [0,45; 0,76]; < 0,001 ^e
Abbruch wegen UE	247	22 (8,9)	242	38 (15,7)	RR: 0,57 [0,35; 0,93]; 0,024 ^f
spezifische UE					
immunvermittelte UE ^g	Keine verwertbaren Daten vorhanden ^h				
immunvermittelte SUE ^g	Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^h				
immunvermittelte schwere UE ^g (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	14 (5,7) ⁱ	242	1 (0,4)	RR: 13,72 [1,82; 103,50]; < 0,001 ^f
Obstipation (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	k. A. 2 (0,8)	242	k. A. 21 (8,7)	0,09 [0,02; 0,38]; 0,001 ^e
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	0 (0)	242	38 (15,7) ⁱ	RR: 0,01 [0,00; 0,21]; < 0,001 ^f
febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	k. A. 1 (0,4)	242	k. A. 21 (8,7) ⁱ	0,04 [0,01; 0,32]; 0,002 ^e
Erkrankungen der Atemwege, des	247	10 (4,0)	242	1 (0,4)	RR: 9,80 [1,26; 75,95];

Endpunktkategorie Endpunkt		Atezolizumab		Vinflunin	Atezolizumab vs. Vinflunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
Brustraums und Mediastinums (SUE)					0,007 ^f
Pneumonitis (SUE)	247	4 (1,6)	242	0 (0)	RR: $\frac{j}{i}$ 0,048 ⁱ
Schleimhautentzündung	247	k. A. 12 (4,9)	242	k. A. 35 (14,5)	0,28 [0,15; 0,55]; < 0,001 ^e

a: berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode
b: sofern nicht anders angegeben, berechnet per Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Status, Vorhandensein von Lebermetastasen und Anzahl an Risikofaktoren
c: stratifizierter log-Rank Test
d: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert
e: berechnet per unstratifiziertem Cox-Modell
f: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)
g: definiert als UE, die zur Kontrolle den Einsatz von Kortikosteroiden erforderte und keine klare Ätiologie aufwies
h: Operationalisierung der Gesamtraten der immunvermittelten UE ist ungeeignet. Angaben zu immunvermittelten SUE fehlen.
i: eigene Berechnung
j: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

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

ca. 800 bis 1 400 Patienten

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

ca. 1 500 bis 1 900 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: 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Atezolizumab	101 818,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
1. <u>Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)</u>	
patientenindividuell unterschiedlich	
2. <u>Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie</u>	
Vinflunin	66 446,20 €
Cisplatin-Monotherapie ² (Dosierungsschema 1)	928,07 € - 3 173,05 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	127,06 € - 413,74 €
Gesamt	1 055,13 € - 3 586,79 €
Cisplatin-Monotherapie ² (Dosierungsschema 2)	2 851,55 € - 3 728,95 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	635,31 € - 1 294,34 €
Gesamt	3 486,86 € - 5 023,29 €
Cisplatin + Gemcitabin ² <i>zusätzlich notwendige GKV-</i>	6 914,70 € (Cisplatin: 1 498,38 €, Gemcitabin: 5 416,32 €)

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	Jahrestherapiekosten pro Patient
<i>Leistungen</i>	245,49 € - 316,39 €
Gesamt	7 160,19 € - 7 231,09 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<i>Art der Leistung:</i>					
<i>a = Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</i>					
<i>b = Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung</i>					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	a	71 €	1	17	1 207 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1. <u>Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)</u>					
patientenindividuell unterschiedlich					
2. <u>Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie</u>					
Vinflunin	b	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin-Monotherapie	b	81 €	1 - 5	13 - 85	1 053 € - 6 885 €
<i>Cisplatin + Gemcitabin</i>					
Cisplatin	b	81 €	1	13	1 053 €
Gemcitabin	b	81 €	3	39	3 159 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken