



Atezolizumab

Beschluss vom: 16. März 2018
In Kraft getreten am: 16. März 2018
BAnz AT 16.04.2018 B2

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21.09.2017):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

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

- a) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab oder Pembrolizumab

(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie, Pembrolizumab: nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %))

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

- a) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist

Studie OAK:

Endpunkt	Atezolizumab		Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben	613	13,3 [11,3; 14,9] 424 (69,2)	612	9,8 [8,8; 11,3] 441 (72,1)	0,80 [0,70; 0,92] 0,001 AD = +3,5 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Expressionsstatus					
TC 3 oder IC 3	88	20,5 [16,3; 30,2] 51 (58,0)	85	9,7 [7,9; 11,6] 65 (76,5)	0,48 [0,33; 0,69] < 0,001 AD = +10,8 Monate
TC 0/1/2 und IC 0/1/2	517	12,3 [10,2; 14,0] 368 (71,2)	523	9,8 [8,7; 11,5] 374 (71,5)	0,87 [0,76; 1,01] 0,064
Interaktion: p = 0,004 ^c					
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^d					
	613	2,7 k. A.	612	3,8 k. A.	0,96 ^e [0,85; 1,08] 0,4981
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^f					
Übelkeit und Erbrechen	609	6,9 [5,0; 11,0] 257 (42,2)	576	4,4 [3,5; 6,3] 234 (40,6)	0,83 [0,69; 0,999] 0,049 AD = +2,5 Monate
Diarrhö	609	11,6 [9,1; 17,0] 195 (32,0)	574	4,2 [3,7; 4,9] 221 (38,5)	0,59 [0,48; 0,72] < 0,001 AD = +7,4 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Expressionsstatus					
TC 3 oder IC 3	89	17,0	80	2,2	0,29

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-50) und dem Addendum (A18-09) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Atezolizumab		Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
		[9,8; n. b.] 28 (31,5)		[1,5; 4,2] 39 (48,8)	[0,16; 0,54] < 0,001 AD = +14,8 Monate
TC 0/1/2 und IC 0/1/2	513	10,9 [8,3; 16,6] 164 (32,0)	491	4,4 [4,0; 6,7] 180 (36,7)	0,65 [0,52; 0,81] < 0,001 AD = +6,5 Monate
Interaktion: p = 0,017 ⁹					
Appetitverlust	609	4,4 [3,1; 6,2] 302 (49,6)	576	3,5 [2,5; 3,8] 271 (47,0)	0,81 [0,68; 0,96] 0,018 AD = +0,9 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Expressionsstatus					
TC 3 oder IC 3	89	7,9 [6,2; 14,3] 38 (42,7)	80	2,8 [1,5; 4,0] 46 (57,5)	0,36 [0,22; 0,61] < 0,001 AD = +5,1 Monate
TC 0/1/2 und IC 0/1/2	513	3,6 [2,8; 5,0] 259 (50,5)	493	3,5 [2,8; 4,3] 223 (45,2)	0,92 [0,76; 1,11] 0,367
Interaktion: p = 0,005 ⁹					
Dyspnoe	609	4,6 [3,5; 5,6] 281 (46,1)	576	3,8 [3,1; 4,6] 240 (41,7)	0,93 [0,77; 1,11] 0,407
Fatigue	609	1,4 [1,4; 1,6] 418 (68,6)	576	1,4 [1,4; 1,6] 378 (65,6)	0,92 [0,80; 1,07] 0,272
Schlaflosigkeit	608	4,9 [3,6; 5,6] 282 (46,4)	576	4,7 [4,2; 7,0] 220 (38,2)	1,00 [0,84; 1,21] 0,959
Schmerzen	609	2,8 [2,3; 3,5] 342 (56,2)	576	2,8 [2,1; 3,1] 305 (53,0)	0,88 [0,75; 1,03] 0,130
Obstipation	609	5,0 [3,6; 7,2] 274 (45,0)	573	4,9 [4,0; 11,1] 216 (37,7)	1,03 [0,86; 1,24] 0,740
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^f					
Bluthusten	608	n. e. 98 (16,1)	576	25,1 [19,0; n. b.] 98 (17,0)	0,64 [0,48; 0,87] 0,004
Schmerzen (Brust)	608	15,2	575	6,4	0,72

Endpunkt	Atezolizumab		Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
		[11,0; 21,9] 198 (32,6)		[4,7; 8,6] 191 (33,2)	[0,59; 0,89] 0,002 AD = +8,8 Monate
Mundschmerzen	608	16,6 [12,8; n. b.] 166 (27,3)	576	4,2 [2,8; 5,3] 237 (41,1)	0,45 [0,37; 0,56] < 0,001 AD = +12,4 Monate
Schluckbeschwerden	608	15,7 [11,0; 24,1] 180 (29,6)	576	8,6 [4,9; n. b.] 172 (29,9)	0,69 [0,56; 0,86] < 0,001 AD = +7,1 Monate
periphere Neuropathie	608	7,0 [6,2; 10,4] 232 (38,2)	576	3,0 [2,8; 3,5] 269 (46,7)	0,57 [0,47; 0,68] < 0,001 AD = +4 Monate
Alopezie	607	n. e. [28,2; n. b.] 99 (16,3)	576	0,8 [0,8; 0,8] 444 (77,1)	0,06 [0,05; 0,08] < 0,001
Dyspnoe	608	1,7 [1,5; 2,2] 382 (62,8)	575	1,9 [1,6; 2,2] 342 (59,5)	0,96 [0,82; 1,11] 0,570
Husten	608	5,5 [4,4; 7,7] 259 (42,6)	575	6,0 [4,2; 10,8] 188 (32,7)	1,10 [0,90; 1,33] 0,350
Schmerzen (Arm / Schulter)	608	7,2 [5,6; 11,7] 234 (38,5)	576	7,7 [5,2; n. b.] 179 (31,1)	1,01 [0,83; 1,24] 0,901
Schmerzen (andere)	607	3,8 [3,1; 5,1] 283 (46,6)	571	4,1 [2,9; 4,7] 245 (42,9)	0,91 [0,76; 1,09] 0,313
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^f					
körperliche Funktion	609	2,9 [2,4; 4,0] 321 (52,7)	577	2,9 [2,4; 3,2] 297 (51,5)	0,86 [0,73; 1,02] 0,080
emotionale Funktion	609	6,9 [4,9; 10,6] 258 (42,4)	575	5,1 [4,2; 8,6] 213 (37,0)	0,90 [0,74; 1,09] 0,267
kognitive Funktion	609	3,5 [2,9; 4,3] 301 (49,4)	575	3,6 [2,9; 4,7] 248 (43,1)	1,01 [0,85; 1,20] 0,925

Endpunkt	Atezolizumab		Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
soziale Funktion	608	3,5 [2,8; 4,4] 307 (50,5)	575	2,6 [2,1; 3,0] 287 (49,9)	0,86 [0,73; 1,02] 0,075
globaler Gesundheitsstatus	609	2,8 [2,2; 3,1] 345 (56,7)	575	2,4 [2,1; 2,9] 296 (51,5)	0,92 [0,78; 1,08] 0,295
Rollenfunktion	608	2,1 [1,6; 2,6] 367 (60,4)	576	2,1 [1,6; 2,2] 343 (59,5)	0,87 [0,74; 1,01] 0,068
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
UE (ergänzend dargestellt)	609	k. A. 574 (94,3)	578	k. A. 557 (96,4)	-
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	609	k. A. 195 (32,0)	578	k. A. 180 (31,1)	0,75 [0,61; 0,92] 0,007 ^h
Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Expressionsstatus					
TC 3 oder IC 3	88	k. A. 22 (25,0)	81	k. A. 34 (42,0)	0,29 [0,16; 0,53] < 0,001
TC 0/1/2 und IC 0/1/2	513	k. A. 170 (33,1)	494	k. A. 146 (29,6)	0,86 [0,69; 1,09] 0,207
Interaktion: p = 0,002 ^c					
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	609	k. A. 243 (39,9)	578	k. A. 322 (55,7)	0,41 [0,34; 0,49] < 0,001 ^h

Endpunkt	Atezolizumab		Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ⁱ Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse					
Abbruch wegen UE	609	48 (7,9)	578	106 (18,3)	0,43 [0,31; 0,59] < 0,001 AD = -10,4%
Spezifische UE					
immunvermittelte UE	keine verwertbaren Daten				
immunvermittelte schwerwiegende UE	609	36 (5,9)	578	2 (0,3)	17,08 [4,13; 70,63] < 0,001 AD = +5,6%
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	609	38 (6,2)	578	6 (1,0)	6,01 [2,56; 14,11] < 0,001 AD = +5,2%
Pneumonie (SUE)	609	19 (3,1)	578	34 (5,9)	0,53 [0,31; 0,92] 0,022 AD = -2,8%
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)	609	64 (10,5)	578	31 (5,4)	1,96 [1,30; 2,96] 0,001 AD = +5,1%
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3, SOC)	609	24 (3,9)	578	160 (27,7)	0,14 [0,09; 0,22] < 0,001 AD = -23,8%
- darin enthalten: febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3, PT)	609	1 (0,2)	578	62 (10,7)	0,02 [0,00; 0,11] < 0,001 AD = -10,5%
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (CTCAE-Grad ≥ 3)	609	25 (4,1)	578	41 (7,1)	0,58 [0,36; 0,94] 0,025 AD = -3%
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	609	29 (4,8)	578	12 (2,1)	2,29 [1,18; 4,45] 0,012 AD = +2,7%

Endpunkt	Atezolizumab		Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^h
Unerwünschte Ereignisse					
Alopezie	609	k. A. 3 (0,5)	578	k. A. 204 (35,3)	0,01 [0,00; 0,03] < 0,001

a: Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; sofern nicht anders gekennzeichnet jeweils stratifiziert nach PD-L1-Status, Anzahl der Chemotherapien (1 vs. 2) und Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial), sofern nicht anders angegeben.
b: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.
c: p-Wert: Likelihood-Ratio-Test in einer unstratifizierten Analyse mittels des Cox-Proportional-Hazards-Modells.
d: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
e: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers; stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IC Levels per Interactive Web/Voice Response System (IxRS), Histologie per Electronic Case Report Form und Therapielinie per IxRS.
f: Zeit bis zur Verschlechterung ist operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Zunahme des jeweiligen Scores vom Ausgangswert um mindestens 10 Punkte. Um als Verschlechterung gewertet zu werden, musste der Anstieg des Scores entweder über mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen bestehen oder einem initialen Anstieg folgte das Versterben der Patientin oder des Patienten innerhalb von 3 Wochen.
g: Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; sofern nicht anders gekennzeichnet jeweils stratifiziert nach PD-L1-Status, Anzahl der Chemotherapien (1 vs. 2) und Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial).
h: Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert.
i: Berechnung von Effekt RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574)).

Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IC: Immunzelle; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lungenkrebs 13; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TC: Tumorzelle; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie nicht angezeigt ist

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

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

- a) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist

ca. 5.900 – 15.400 Patienten

- b) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie nicht angezeigt ist

ca. 12.900 – 19.200 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: 7. Februar 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 nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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:

- a) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	101.818,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel	20.741,53 €
Nivolumab	77.921,48 €
Pembrolizumab	105.010,36 €
Pemetrexed	70.628,54 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	122,22 € -166,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2018)

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
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1.846 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €

- b) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	101.818,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<i>entfällt</i>					