

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.09.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower150).....	17
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Studie IMpower150 und Studie E4599)	21
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen aus der Studie IMpower150.....	23
Tabelle 1-12: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie IMpower150 mit der Studie E4599	25
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	31
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CP	(Kombinationstherapie aus) Carboplatin + Paclitaxel
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
IC	Immunzelle (Immune cell)
iDMC	Unabhängiges Datenkontrollkomitee (independent data monitoring committee)
Inv	Prüfarzt (Investigator)
IRF	Unabhängiges Reviewkomitee (Independent Review Facility)
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
nab	nanoparticle albumin bound
NEM	[Nicht PD-L1 hoch exprimierend] und/oder [EGFR- <u>m</u> utiert bzw. ALK-transloziert]
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
OMD	Oligo-metastasierte Erkrankung (oligometastatic disease)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free-survival)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Set
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Tumorzelle (Tumor cell)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom (Triple-negative breast cancer)
TPS	Tumor proportion score
UC	Urothelkarzinom
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
WT	Wildtyp
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Esmeralda Beck-García
Position:	HTA & Value Strategy Manager
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 7624 14-2522
Fax:	+49 7624 14-3208
E-Mail:	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Atezolizumab
Handelsname:	Tecentriq®
ATC-Code:	L01XC32

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Atezolizumab (Tecentriq®) ist der erste für die klinische Tumorthherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, Non-small cell lung cancer) verfügbare monoklonale Antikörper gegen den Programmed death-ligand 1 (PD-L1) und zählt zur Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren. Atezolizumab blockiert zwei inhibitorische Checkpoints, die an der Suppression der körpereigenen Abwehr gegen Tumorzellen beteiligt sind. Die Blockade hebt einen zentralen Mechanismus auf, durch den sich Tumorzellen den körpereigenen Abwehrmechanismen entziehen können.

Der Antikörper Bevacizumab (Bev) bewirkt durch die Blockade von VEGF (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, Vascular Endothelial Growth Factor) eine optimierte Erkennung von Tumorantigenen durch T-Zellen. Gleichzeitig nimmt die Zahl der T-Zellen in der Tumor-Mikroumgebung zu. Zusätzlich wird das den Tumor umgebende Mikromilieu in ein immun-tolerantes Milieu verändert. Diese Mechanismen tragen dazu bei, die gegen das Krebsgeschehen gerichtete und durch T-Zellen vermittelte körpereigene Immunaktivität wiederherzustellen.

Platinbasierte Chemotherapie-Kombinationen wirken nicht zielgerichtet. Ihr Wirkmechanismus ist zytotoxisch, betrifft alle sich teilenden Zellen und erfolgt unspezifisch. Die Zerstörung der Krebszellen führt zu einer Freisetzung von Krebszellantigenen. So tragen Chemotherapeutika über eine durch den Tumorzellzerfall hervorgerufene Antigenbereitstellung zur Aktivierung des Krebsimmunzyklus bei. Die Kombination von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Carboplatin und Paclitaxel (CP) konnte in verschiedenen Studien bei Patienten mit NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie mediane Gesamtüberlebenszeiten zwischen 7 und 13 Monaten zeigen. Platinhaltige Kombinationschemotherapien eignen sich – im Gegensatz zu Krebsimmuntherapien – aufgrund ihrer Toxizität jedoch nicht für eine fortgesetzte Therapie.

Im Rahmen des mit dem vorgelegten Dossier zu bewertenden Therapiekonzepts wurden durch die Kombination von anti-PD-L1-gerichtetem Atezolizumab, dem anti-VEGF gerichteten Bev sowie einer Platin-Doublette mehrere aufeinander aufbauende bzw. sich von ihrem Wirkmechanismus her unterstützende Substanzen miteinander verbunden:

Zytotoxische Chemotherapien bewirken die Freisetzung von Krebszellantigenen. Es folgt das Priming und die Aktivierung von T-Zellen.

Die PD-L1-Blockade induziert eine zusätzliche Intensivierung des T-Zell-Primings im Lymphknoten. Die gegen VEGF gerichtete Aktivität unterstützt die Reifung dendritischer Zellen sowie das T-Zell-Priming. Durch die Unterbindung der Neubildung von Tumorgefäßen können die T-Zellen leichter die Tumormikroumgebung erreichen und die Bildung von Suppressorzellen, die eine immunsuppressive Tumormikroumgebung erzeugen, wird reduziert. So kann die Kombination der beiden Antikörper mit der platinbasierten Chemo-Doublette die Effektivität der einzelnen Schritte verstärken und damit die antitumorale Wirkung optimieren.

Insgesamt stellt diese Kombination aus einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab) mit einem VEGF-Antikörper (Bev) und einer antineoplastischen Therapie (CP) durch die sich gegenseitig ergänzenden, synergistischen Wirkmechanismen eine Therapiealternative dar, die sich fundamental von allen anderen in der Erstlinientherapie des NSCLC zugelassenen unterscheidet.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq [®] in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).	05. März 2019	A
^a Angabe „A“ bis „Z“. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq® zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	21.09.2017
Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) <ul style="list-style-type: none"> • 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 (siehe Abschnitt 5.1). 	21.09.2017 Einschränkung des AWG (fett markiert): 02.07.2018
Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.	26.08.2019
Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).	03.09.2019
Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) (siehe Abschnitt 5.1).	03.09.2019
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; AWG: Anwendungsgebiet; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; UC: Urothelkarzinom	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Atezolizumab (Tecentriq [®]) + CP + Bev zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie	<p>Für Patienten mit einem TPS von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab als Monotherapie
A		<p>Für Patienten mit einem TPS von < 50 % (PD-L1-Expression) sowie für Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation nach Vorbehandlung mit einer auf diese Mutationen zielgerichteten Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <p>Aus der durch den G-BA vorgenommenen Unterteilung der Zielpopulation in a) Patienten mit einem TPS ≥ 50 % und ohne Mutation sowie b) Patienten mit einem TPS < 50 % oder Mutation ergeben sich die Teilfragestellungen 1 und 2.</p> <p>Eine optionale additive Gabe von Bev zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie muss nach Überzeugung von Roche von der zVT mit umfasst sein. Bei Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit einer der oben genannten Kombinationschemotherapien kann für bestimmte Patienten eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Bev bzw. Pemetrexed oder Wechsel-Erhaltungstherapie mit Pemetrexed unter Beachtung des Zulassungsstatus in Betracht gezogen werden. Patienten für welche Bev oder Pemetrexed in der (Wechsel-) Erhaltungstherapie nicht in Frage kommen, sollten alternativ Best supportive care (BSC) im Anschluss an die Induktionstherapie erhalten.</p>
<p>^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; Bev: Bevacizumab; BSC: Best supportive care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; nab: Nanoparticle albumin bound; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TPS: Tumor proportion score; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Studie IMpower150 für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie fand am 29. Juni 2018 statt (Beratungsanforderung 2018-B-110). In diesem Gespräch wurde durch den G-BA die in Tabelle 1-7 aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) anhand der formalen Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der G-BA-Verfahrensordnung festgelegt. Die zVT wurde auf Basis der nicht mehr aktuellen Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Off-Label Use definiert. Da mittlerweile eine neue Version vorliegt, wurde die zVT dementsprechend angepasst.

Roche stimmt der Zuteilung der zVT durch den G-BA unter Berücksichtigung der aktuellen Richtlinie im Wesentlichen zu. Zusätzlich muss nach Überzeugung von Roche eine optionale additive Gabe von Bev zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie von der zVT für Teilfragestellung 2 mit umfasst sein. Bev wird in aktuellen evidenzbasierten Leitlinien für die Erstlinientherapie des NSCLC bereits seit vielen Jahren empfohlen. Auch die aktuelle Leitlinienempfehlung sieht für Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC als Erstlinientherapie die Kombination von Bev mit einer Platin-Doublette, einschließlich einer Erhaltungstherapie mit Bev bis zum Progress, vor. Die Wirksamkeit von Bev wurde zudem in zwei großen Metaanalysen untersucht und bestätigt. In der ersten Analyse zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und eine Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten der Kombination mit Bev. In einer zweiten Metaanalyse wurden diese Effekte bestätigt. Bereits im Jahr 2006 zeigte die Studie E4599 die Wirksamkeit des Therapieregimes CP + Bev inklusive der Erhaltungsoption. Daten von Zhou et al. aus der Studie BEYOND belegen erneut die überlegene Wirksamkeit der Therapie, wenn Bev einer Platin-Doublette hinzugefügt wird.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die im vorliegenden Dossier berichtete Evidenz adressiert die **Fragestellung**: Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab + CP + Bev zur Behandlung von Chemotherapie-naiven Patienten mit einem metastasierten NSCLC und nicht-plattenepithelialer Histologie im Vergleich zur zVT zu bewerten?

Wie in Modul 4 Abschnitt 4.2.1 dargelegt, wird diese Fragestellung im vorliegenden Dossier, dem G-BA folgend, in zwei Teilfragestellungen aufgeteilt, um sie für zwei separate Patientenpopulationen innerhalb der Gesamtpopulation zu beantworten:

- 1 für Patienten mit einem TPS von $\geq 50\%$ sowie nicht EGFR-mutiert bzw. ALK-transloziert
- 2 für Patienten mit einem TPS von $< 50\%$ oder EGFR-mutiert bzw. ALK-transloziert

Zur Beantwortung der Teilfragestellung 1 existiert keine direkt vergleichende Evidenz. Zudem wurden bei den systematischen Recherchen auch keine Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich mit der vom G-BA für diese Teilpopulation benannten zVT Pembrolizumab identifiziert, mit denen ein indirekter Vergleich durchführbar gewesen wäre.

Zur Beantwortung der Teilfragestellung 2 wird in diesem Dossier sowohl Evidenz aus der direkt vergleichenden Studie IMpower150 für Atezolizumab + CP + Bev gegenüber der Therapie CP + Bev herangezogen als auch Evidenz aus einem adjustierten indirekten Vergleich von Atezolizumab + CP + Bev gegenüber CP als einer der vom G-BA vorgegebenen zVT für die relevante Teilpopulation. In diesem adjustierten indirekten Vergleich werden über den Brückenkompator CP + Bev die Studie E4599 (CP + Bev vs. CP) und IMpower150 (relevante Arme: Atezolizumab + CP + Bev vs. CP + Bev) verglichen.

Obwohl der Zuteilung der zVT durch den G-BA im Wesentlichen zugestimmt wird, kommt aus Sicht von Roche grundsätzlich auch eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Bev

als zVT in Betracht. Bev ist eine in der deutschen Versorgungsrealität relevante Therapieoption für das betrachtete Patientenkollektiv. Daher wird der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Atezolizumab in der zugelassenen Kombination zunächst anhand der Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie IMpower150 im *direkten* Vergleich gegenüber CP + Bev abgeleitet. Um auch die Auffassung des G-BA zur zVT zu berücksichtigen, wird der Zusatznutzen gegenüber einer durch den G-BA festgelegten zVT (CP) anschließend zusätzlich mittels eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. abgeleitet. Hierfür werden die Studie IMpower150 und die Studie E4599 verwendet. Unter Berücksichtigung **beider** Ableitungen des Zusatznutzens, des direkten und des indirekten Vergleichs, wird abschließend ein Gesamtfazit zum Zusatznutzen gezogen.

Zudem wird für jeden Endpunkt Evidenz aus zwei Studienpopulationen präsentiert. Aufgrund der Operationalisierung der PD-L1-Expression in der zVT Vorgabe des G-BA an Hand des TPS und der davon abweichenden Bestimmung des PD-L1-Status in der Studie IMpower150 ist es nicht möglich, die Subpopulationen für die Beantwortung der beiden Teilfragestellungen auf Basis von individuellen Patientendaten exakt zu trennen. Die Subpopulation der Patienten mit einem TPS von $\geq 50\%$ sowie nicht EGFR-mutiert bzw. ALK-transloziert liegt mit höchstens 16,9 % (bei einer Annäherung von TPS durch TC3 oder IC3 [TC: Tumorzelle; IC: Immunzelle]) unter 20 % der gesamten Studienpopulation. Da die Subpopulation für die Beantwortung von Teilfragestellung 2 somit mindestens 83,1 % der Gesamtpopulation umfasst, werden für die Ableitung des Zusatznutzens die Analysen auf Basis der Gesamtpopulation (FAS-Population, Full Analysis Set) herangezogen. Zusätzlich ist der adjustierte indirekte Vergleich aufgrund fehlender PD-L1-Erhebung in der Studie E4599 lediglich auf Basis der FAS-Population möglich.

Als weitere Analyse werden alle Ergebnisse auch auf Basis der NEM-Subpopulation (nicht PD-L1 hoch exprimierende und/oder EGFR-mutierte bzw. ALK-translozierte Patienten) dargelegt. Diese ist definiert als diejenigen Patienten, die, unabhängig vom EGFR-Mutations- oder ALK-Translokationsstatus eine fehlende (TC0 und IC0), schwach ausgeprägte (TC1/2/3 oder IC1/2/3 ohne TC2/3 oder IC2/3) oder mittlere (TC2/3 oder IC2/3 ohne TC3 oder IC3) PD-L1-Expression aufweisen. Die NEM-Subpopulation beinhaltet auch Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3), wenn bei diesen Patienten auch eine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation nachgewiesen wurde.

Für die Analysen zur Verträglichkeit wurde auf das Safety Analysis Set (SAF) zurückgegriffen. Basierend auf der FAS-Population entspricht die SAF-Population dem zugelassenen Anwendungsgebiet und inkludiert alle PD-L1-Expressionsgrade sowie Patienten mit und ohne Treibermutationen. Inzidenz und Ausprägungsgrad unerwünschter Ereignisse werden im Hinblick auf Populationen unterschiedlicher PD-L1-Expression als vergleichbar angesehen.

Die Analyse vom 15. September 2017 war confirmatorisch für PFS und somit nutzenbewertungsrelevant für die Morbiditätsendpunkte, sowie die Endpunkte zur Lebensqualität. Für das Gesamtüberleben und die Endpunkte der Verträglichkeit wird die letzte verfügbare Datenanalyse vom 22. Januar 2018 als nutzenbewertungsrelevant angesehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

In nachfolgender Tabelle 1-8 werden die Ergebnisse der Studie IMpower150 dargestellt:

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower150)

Endpunkt	Zeitpunkt der Datenanalyse	Population	Atezolizumab + CP + Bev im Vergleich mit CP + Bev	
			Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität				
OS	22. Januar 2018	FAS	HR: 0,76 [0,63; 0,93]	0,0060
		NEM	HR: 0,78 [0,63; 0,96]	0,0187
Morbidität				
PFS – IRF	15. September 2017	FAS	HR: 0,66 [0,56; 0,79]	< 0,0001
		NEM	HR: 0,72 [0,60; 0,87]	0,0004
ORR – IRF	15. September 2017	FAS	RR: 1,24 [1,10; 1,40]	0,0004
		NEM	RR: 1,26 [1,10; 1,45]	0,0008
DOR – IRF	15. September 2017	FAS	HR: 0,56 [0,44; 0,71]	< 0,0001
		NEM	HR: 0,63 [0,48; 0,81]	0,0004
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30				
Appetitlosigkeit	15. September 2017	FAS	HR: 1,07 [0,87; 1,32]	0,5116
		NEM	HR: 1,00 [0,80; 1,26]	0,9998
Diarrhoe	15. September 2017	FAS	HR: 0,98 [0,79; 1,22]	0,8736
		NEM	HR: 0,95 [0,75; 1,20]	0,6650
Dyspnoe (C30)	15. September 2017	FAS	HR: 1,00 [0,81; 1,25]	0,9763
		NEM	HR: 1,01 [0,79; 1,28]	0,9663
Fatigue	15. September 2017	FAS	HR: 1,01 [0,84; 1,21]	0,8958
		NEM	HR: 1,02 [0,84; 1,25]	0,8096

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt der Datenanalyse	Population	Atezolizumab + CP + Bev im Vergleich mit CP + Bev	
			Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Schlaflosigkeit	15. September 2017	FAS	HR: 1,04 [0,84; 1,30]	0,7140
		NEM	HR: 1,02 [0,80; 1,30]	0,8644
Schmerz	15. September 2017	FAS	HR: 0,86 [0,71; 1,05]	0,1432
		NEM	HR: 0,89 [0,72; 1,11]	0,3091
Nausea und Vomiting	15. September 2017	FAS	HR: 0,91 [0,73; 1,12]	0,3797
		NEM	HR: 0,97 [0,77; 1,23]	0,7958
Verstopfung	15. September 2017	FAS	HR: 1,01 [0,82; 1,25]	0,9092
		NEM	HR: 1,03 [0,82; 1,29]	0,8136
<i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13</i>				
Alopezie	15. September 2017	FAS	HR: 0,91 [0,76; 1,08]	0,2656
		NEM	HR: 0,93 [0,77; 1,13]	0,4690
Bluthusten	15. September 2017	FAS	HR: 0,78 [0,53; 1,15]	0,2149
		NEM	HR: 0,78 [0,51; 1,18]	0,2340
Dyspnoe (LC13)	15. September 2017	FAS	HR: 1,02 [0,84; 1,25]	0,8102
		NEM	HR: 1,03 [0,83; 1,28]	0,8057
Husten	15. September 2017	FAS	HR: 0,89 [0,70; 1,12]	0,3148
		NEM	HR: 0,86 [0,66; 1,12]	0,2717
Mundschmerzen	15. September 2017	FAS	HR: 1,29 [1,05; 1,59]	0,0156
		NEM	HR: 1,31 [1,04; 1,64]	0,0209
Periphere Neuropathie	15. September 2017	FAS	HR: 1,04 [0,87; 1,24]	0,6582
		NEM	HR: 1,00 [0,83; 1,22]	0,9859
Schluckbeschwerden	15. September 2017	FAS	HR: 1,13 [0,88; 1,45]	0,3327
		NEM	HR: 1,07 [0,82; 1,41]	0,6095

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt der Datenanalyse	Population	Atezolizumab + CP + Bev im Vergleich mit CP + Bev	
			Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Schmerzen (andere)	15. September 2017	FAS	HR: 0,82 [0,67; 1,00]	0,0456
		NEM	HR: 0,85 [0,68; 1,06]	0,1530
Schmerzen (Arm oder Schulter)	15. September 2017	FAS	HR: 0,97 [0,79; 1,20]	0,8075
		NEM	HR: 0,89 [0,70; 1,12]	0,3156
Schmerzen (Brust)	15. September 2017	FAS	HR: 0,84 [0,66; 1,08]	0,1756
		NEM	HR: 0,86 [0,66; 1,13]	0,2792
Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS				
VAS	15. September 2017	FAS	HR: 1,10 [0,90; 1,34]	0,3469
		NEM	HR: 1,12 [0,90; 1,39]	0,3188
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30				
Emotionale Funktion	15. September 2017	FAS	HR: 1,01 [0,80; 1,28]	0,9156
		NEM	HR: 1,00 [0,77; 1,29]	0,9726
Globaler Gesundheitsstatus	15. September 2017	FAS	HR: 0,98 [0,80; 1,20]	0,8368
		NEM	HR: 0,92 [0,74; 1,15]	0,4832
Kognitive Funktion	15. September 2017	FAS	HR: 1,21 [0,99; 1,48]	0,0648
		NEM	HR: 1,21 [0,97; 1,51]	0,0899
Körperliche Funktion	15. September 2017	FAS	HR: 0,92 [0,75 ;1,12]	0,4081
		NEM	HR: 0,90 [0,72; 1,12]	0,3458
Rollenfunktion	15. September 2017	FAS	HR: 0,94 [0,78; 1,14]	0,5499
		NEM	HR: 0,93 [0,75; 1,15]	0,5093
Soziale Funktion	15. September 2017	FAS	HR: 1,11 [0,92; 1,34]	0,2890
		NEM	HR: 1,07 [0,87; 1,32]	0,5084

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt der Datenanalyse	Population	Atezolizumab + CP + Bev im Vergleich mit CP + Bev	
			Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Verträglichkeit (Gesamte Studiendauer)				
Patienten mit UE	22. Januar 2018	SAF	HR: 0,99 [0,86; 1,15]	0,9345
Patienten mit UE Grad 3 – 4	22. Januar 2018	SAF	HR: 1,06 [0,89; 1,26]	0,5391
Patienten mit UE Grad 3	22. Januar 2018	SAF	HR: 1,14 [0,95; 1,36]	0,1616
Patienten mit UE Grad 4	22. Januar 2018	SAF	HR: 1,10 [0,80; 1,52]	0,5616
Patienten mit UE Grad 5	22. Januar 2018	SAF	HR: 0,85 [0,47; 1,56]	0,6038
Patienten mit SUE	22. Januar 2018	SAF	HR: 1,20 [0,95; 1,50]	0,1214
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	22. Januar 2018	SAF	HR: 1,24 [0,96; 1,62]	0,1025
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; Bev: Bevacizumab; CP: Carboplatin + Paclitaxel; DOR: Dauer des Ansprechens; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; NEM: [Nicht PD-L1 hoch exprimierend] und/oder [EGFR-<u>m</u>utiert bzw. ALK-transloziert]; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In nachfolgender Tabelle 1-9 werden die Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich dargestellt:

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Studie IMpower150 und Studie E4599)

Endpunkt	IMpower150/E4599		Atezolizumab + CP + Bev im Vergleich mit CP
	Zeitpunkt der Datenanalyse	Population	Effektschätzer [95 %-KI]
Mortalität			
OS	22. Januar 2018/ 30. Dezember 2005	FAS/FAS	HR: 0,61 [0,48; 0,78]
		NEM/FAS	HR: 0,62 [0,48; 0,81]
Morbidität			
PFS – Inv	15. September 2017/ 30. Dezember 2005	FAS/FAS	HR: 0,40 [0,32; 0,49]
		NEM/FAS	HR: 0,43 [0,34; 0,54]
ORR – Inv	15. September 2017/ 30. Dezember 2005	FAS/FAS	RR: 2,96 [2,12; 4,12]
		NEM/FAS	RR: 3,02 [2,15; 4,24]
DOR – Inv	15. September 2017/ 30. Dezember 2005	FAS/FAS	HR: 0,30 [0,19; 0,47]
		NEM/FAS	HR: 0,33 [0,20; 0,53]
Verträglichkeit			
Patienten mit UE Grad 4	22. Januar 2018/ 30. Dezember 2005	SAF/SAF	RR: 1,60 [1,11; 2,30]
Patienten mit UE Grad 5	22. Januar 2018/ 30. Dezember 2005	SAF/SAF	RR: 3,03 [1,18; 7,77]
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; Bev: Bevacizumab; CP: Carboplatin + Paclitaxel; DOR: Dauer des Ansprechens; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; Inv: Prüfarzt; KI: Konfidenzintervall; NEM: [Nicht PD-L1 hoch exprimierend] und/oder [EGFR- <u>m</u> utiert bzw. ALK-transloziert]; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Atezolizumab (Tecentriq [®]) + CP + Bev zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie Erwachsene Patienten mit TPS $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) (Teilfragestellung 1)	nein
	Atezolizumab (Tecentriq [®]) + CP + Bev zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie Erwachsene Patienten mit TPS $< 50\%$ (PD-L1-Expression) oder EGFR-mutiert bzw. ALK-transloziert (Teilfragestellung 2)	ja
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1. Ableitung des Zusatznutzens im Vergleich zu CP + Bev: Ergebnisse der Zulassungsstudie IMpower150

In nachfolgender Tabelle 1-11 werden die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse der Studie IMpower150 zusammengefasst:

Tabelle 1-11: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen aus der Studie IMpower150.

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CP + Bev vs. CP + Bev HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab- Kombinationstherapie
Mortalität		
<i>Datenanalyse vom 22. Januar 2018</i>		
Gesamtüberleben (FAS)	0,76 [0,63; 0,93], 0,0060	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtüberleben (NEM)	0,78 [0,63; 0,96], 0,0187	Beleg für geringen Zusatznutzen
Morbidität		
<i>Datenanalyse vom 15. September 2017</i>		
Progressionsfreies Überleben IRF (FAS)	0,66 [0,56; 0,79], < 0,0001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben IRF (NEM)	0,72 [0,60; 0,87], 0,0004	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrate IRF (FAS)	RR: 1,24 [1,10; 1,40], 0,0004 rRR: 0,80 [0,71; 0,91]	Beleg für geringen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrate IRF (NEM)	RR: 1,26 [1,10; 1,45], 0,0008 rRR: 0,79 [0,69; 0,91]	Beleg für geringen Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens IRF (FAS)	0,56 [0,44; 0,71], < 0,0001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens IRF (NEM)	0,63 [0,48; 0,81], 0,0004	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30		
<i>Datenanalyse vom 15. September 2017</i>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		
Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13		
<i>Datenanalyse vom 15. September 2017</i>		
Mundschmerzen (FAS)	1,29 [1,05; 1,59], 0,0156	Beleg für geringen Zusatznutzen
Schmerzen (andere) (FAS)	0,82 [0,67; 1,00], 0,0456	
Mundschmerzen (NEM)	1,31 [1,04; 1,64], 0,0209	Kein Zusatznutzen
Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS		
<i>Datenanalyse vom 15. September 2017</i>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CP + Bev vs. CP + Bev HR [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab- Kombinationstherapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>Datenanalyse vom 15. September 2017</i>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		
Verträglichkeit		
<i>Datenanalyse vom 22. Januar 2018</i>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		
Zusatznutzen Gesamtbetrachtung		Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
<p>GRAU: Für die Nutzenbewertung relevante FAS- Population</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; Bev: Bevacizumab; CP: Carboplatin + Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; NEM: [Nicht PD-L1 hoch exprimierend] und/oder [EGFR-mutiert oder ALK-transloziert]; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RR: Relatives Risiko; rRR: Reversiertes relatives Risiko, das den Behandlungseffekt CP + Bev vs. Atezolizumab + CP + Bev angibt; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Fazit zum Zusatznutzen einer Therapie mit Atezolizumab + CP + Bev gegenüber CP + Bev aus direkt vergleichender Evidenz (Studie IMpower150)

Zusammengefasst ergeben sich aus dem Vergleich von Atezolizumab + CP + Bev gegenüber CP + Bev eindeutige, klinisch relevante Belege für einen beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Zudem ergeben sich Belege für einen erheblichen bzw. geringen Zusatznutzen in den Endpunkten Tumoransprechen, objektive Ansprechraten, Dauer des Ansprechens und Symptomatik, sowie ein ausgeglichenes Profil bei der Lebensqualität der Patienten, sowie bei der Verträglichkeit. In der Gesamtschau ist im genannten Vergleich die Ableitung eines **Belegs** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gerechtfertigt.

2. Ableitung des Zusatznutzens im Vergleich zu CP: Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich

Da gegenüber keiner der durch den G-BA benannten zVT direkt vergleichende Evidenz identifiziert werden konnte, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach der Methode von Bucher et al. durchgeführt und dargestellt. Die Resultate zu Atezolizumab + CP + Bev aus der Studie IMpower150 wurden mit den Ergebnissen einer Therapie von CP aus der Studie E4599 unter Zuhilfenahme der in beiden Studien untersuchten Kombination aus CP + Bev als Brückenkompator verglichen. Der adjustierte indirekte Vergleich bestätigt einen eindeutigen, klinisch relevanten und signifikanten Vorteil von Atezolizumab + CP + Bev gegenüber CP, sowohl auf Basis der FAS-Population als auch auf Basis der NEM-Subpopulation der Studie IMpower150. Aufgrund fehlender PD-L1-Erhebung in der Studie E4599 kann hier lediglich die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

FAS-Population für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Tabelle 1-12 zeigt die Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich.

Tabelle 1-12: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie IMpower150 mit der Studie E4599

Endpunkt (Population)	Adjustierter indirekter Vergleich (nach Bucher) Atezolizumab + CP + Bev vs. CP HR [95 %-KI]	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie
Mortalität		
IMpower150 – Datenanalyse vom 22. Januar 2018 vs. E4599 – Datenanalyse vom 30. Dezember 2005		
Gesamtüberleben (FAS)	0,61 [0,48; 0,78]	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Gesamtüberleben (NEM)	0,62 [0,48; 0,81]	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
IMpower150 – Datenanalyse vom 15. September 2017 vs. E4599 – Datenanalyse vom 30. Dezember 2005		
Progressionsfreies Überleben (FAS)	0,40 [0,32; 0,49]	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben (NEM)	0,43 [0,34; 0,54]	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrates – Inv (FAS)	RR: 2,96 [2,12; 4,12] rRR: 0,34 [0,24; 0,47]	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrates – Inv (NEM)	RR: 3,02 [2,15; 4,24] rRR: 0,33 [0,24; 0,47]	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens – Inv (FAS)	0,30 [0,19; 0,47]	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens – Inv (NEM)	0,33 [0,20; 0,53]	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Verträglichkeit		
IMpower150 – Datenanalyse vom 22. Januar 2018 vs. E4599 – Datenanalyse vom 30. Dezember 2005		
UE Grad 4 (SAF)	RR: 1,56 [1,08; 2,25]	Kein Zusatznutzen
UE Grad 5 (SAF)	RR: 3,02 [1,17; 7,81]	Kein Zusatznutzen
Zusatznutzen Gesamtbetrachtung		Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
<p>GRAU: Für die Nutzenbewertung relevante FAS- Population</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; Bev: Bevacizumab; CP: Carboplatin + Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; Inv: Prüfarzt; KI: Konfidenzintervall; NEM: [Nicht PD-L1 hoch exprimierend] und/oder [EGFR-mutiert oder ALK-transloziert]; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RR: Relatives Risiko; rRR: Reversiertes relatives Risiko, das den Behandlungseffekt CP vs. Atezolizumab + CP + Bev angibt; SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Fazit zum Zusatznutzen einer Therapie mit Atezolizumab + CP + Bev gegenüber CP aus einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. (Studien IMpower150 und E4599)

Bei Betrachtung des adjustierten indirekten Vergleichs zeigen sich in den patientenrelevanten Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (progressionsfreies Überleben und Tumorsprechen) eindeutige, klinisch relevante Vorteile für Atezolizumab + CP + Bev gegenüber CP. In diesen Endpunkten kann ein gemäß § 5 Absatz 7 Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung erheblicher Zusatznutzen abgeleitet werden.

Aus den Ergebnissen der Studie E4599 lassen sich keine das Gesamtüberleben relativierenden Verträglichkeitsrisiken durch die Addition von Bev zu einer platinhaltigen Chemotherapie feststellen.

Der indirekte Vergleich bestätigt diese Ergebnisse auch für die Gegenüberstellung der Kombination mit Atezolizumab + CP + Bev gegenüber CP:

In der Studie IMpower150 gab es unter Atezolizumab + CP + Bev anteilmäßig mehr unerwünschte Ereignisse vom Grad 4 und 5 als in der Studie E4599 unter CP, bei hohem Verzerrungspotential zu Ungunsten der Kombinationstherapie mit Atezolizumab + CP + Bev. Dennoch ist der Unterschied im Gesamtüberleben statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Atezolizumab + CP + Bev bei erheblichen Behandlungseffekten und deutlich längeren Überlebenszeiten von Atezolizumab + CP + Bev im Vergleich zu CP.

In der Gesamtschau ist im indirekten Vergleich somit die Ableitung eines **Anhaltspunktes** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Atezolizumab + CP + Bev gegenüber CP gerechtfertigt.

Gesamtschau der Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens für die Kombinationstherapie mit Atezolizumab

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CP + Bev für Patienten eine Behandlungsoption darstellt, die die zentralen Anforderungen, welche an eine wirksame neue Therapie in der palliativen Therapiesituation bei Patienten mit metastasiertem NSCLC gestellt werden, erfüllt. Hierzu zählt u. a. die Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des Gesamtüberlebens bei gleichbleibender oder verbesserter Lebensqualität.

Bei Betrachtung der Ergebnisse, unabhängig ob aus dem direkten Vergleich mit der Kombination aus CP + Bev oder aus dem adjustierten indirekten Vergleich mit CP als einer der durch den G-BA benannten zVT, ergibt sich ein konsistentes Bild hinsichtlich des Zusatznutzens für Atezolizumab + CP + Bev:

Eindeutige, klinisch relevante Vorteile bei Wirksamkeit, dokumentiert an patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten und, wichtiger noch, im Gesamtüberleben der Patienten, stehen einem bekannten, gut dokumentierten Sicherheitsprofil gegenüber. Hinzu kommt das ausgeglichene Profil bei Symptomatik und Lebensqualität der Patienten gegenüber CP + Bev.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden und in diesem Dossier beschriebenen Daten ist die Ableitung eines **Belegs** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Atezolizumab + CP + Bev gerechtfertigt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Atezolizumab + CP + Bev wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem nicht-plattenepithelalem NSCLC. Gemäß Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Dossier auf NSCLC-Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden und noch nicht systemisch mit Chemotherapie vorbehandelt sind. Ferner eingeschlossen werden Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die vor der Kombinationstherapie mit Atezolizumab bereits eine oder mehrere gegen ihre Mutationen zielgerichtete Therapie(n) erhalten haben. Es wird vorausgesetzt, dass sich die Patienten im Stadium IV befinden und keine Oligo-metastasierte Erkrankung (oligometastatic disease, OMD) mit Indikation zur kurativen Resektion, Radiation oder Radiochemotherapie besteht.

Die Bestimmung molekularpathologischer Veränderungen wie Mutationen von EGFR und ALK sollte möglichst bei allen Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus sowie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom bei Nie- oder Leichtrauchern (< 10 Packungsjahren und > 15 Jahre Rauchstopp) vor Beginn der medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen. Soweit möglich wird eine zusätzliche immunhistologische Analyse von PD-L1 für alle Patienten vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie empfohlen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Prognose für NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ist ungünstig. Erkrankungsstadium, -Ausbreitung und -Lokalisation, molekulare Besonderheiten, der Allgemeinzustand des Patienten und mögliche Vortherapien oder Begleiterkrankungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beeinflussen die Prognose. Bei der Entscheidung für eine Therapie verfolgen die Patienten mehrere Ziele. Sie wollen ihr Leben verlängern, eine möglichst große Zeitspanne ohne Progress erleben, ein möglichst symptomfreies Leben sowie frei von unerwünschten Ereignissen sein. Bisherige Therapieoptionen erreichen häufig nur ein relativ kurzes progressionsfreies Intervall. Viele Patienten sprechen zudem nicht ausreichend an. Bei Patienten mit abdominalen Metastasen sind mit aktuellen Therapieoptionen nur unzureichende Therapieergebnisse erzielbar. Ebenso besteht für Patienten mit EGFR-Mutationen nach Versagen zielgerichteter Therapien ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen Folgetherapien.

Patienten mit hoher Tumorlast und Patienten mit Tumor- oder Metastasen-Lokalisationen, bei denen schwere Komplikationen drohen, bedürfen einer Therapie mit hoher Ansprechrate und raschem Einsetzen des Therapieerfolges. Die Vierfachkombination aus Atezolizumab, CP und Bev ist eine neue effektive Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinie sowie für Chemotherapie-naive NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokationen nach einer Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Sie führt zu besserem Ansprechen, verlängert das progressionsfreie Intervall und das Gesamtüberleben. Bei Patienten mit abdominalen Metastasen zeigt die Vierfachkombination eine, anderen Optionen überlegene, Wirksamkeit. Dies gilt ebenso für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, deren Therapieoptionen mit molekular stratifizierten Ansätzen ausgeschöpft sind. Die Lebensqualität der so behandelten Patienten bleibt weitgehend erhalten, es kommt zu keiner Verschlechterung der Krankheitssymptome. Das resultierende Nebenwirkungsspektrum entspricht den erwarteten Reaktionen und zeigt keine neuen oder kumulierten Toxizitäten. Für die Anwendung ist der Nachweis einer PD-L1-Positivität nicht erforderlich. Somit stellt die Vierfachkombination für alle Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinie, für Patienten mit hoher Tumorlast sowie für EGFR-mutierte oder ALK-translozierte Patienten nach Versagen zielgerichteter Therapie(n) eine wirksame neue Therapieoption dar, die das Tumorwachstum vergleichsweise lang aufhält und eine Symptomkontrolle bei erhaltener Lebensqualität ermöglicht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Atezolizumab (Tecentriq [®]) + CP + Bev zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie	13.858 (12.467 – 17.921)

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Bev: Bevacizumab; CP: Carboplatin + Paclitaxel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Atezolizumab (Tecentriq [®]) + CP + Bev zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie	Patienten mit einem TPS \geq 50 % (PD-L1-Expression) sowie nicht EGFR-mutiert bzw. ALK-transloziert	Nicht belegt	3.569 (3.002 – 4.927)
		Patienten mit einem TPS $<$ 50 % (PD-L1-Expression) oder EGFR-mutiert bzw. ALK-transloziert	Beträchtlich	10.289 (9.465 – 12.994)

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TPS: Tumor proportion score

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Atezolizumab (Tecentriq®) + CP + Bev zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie	170.298,09	2.359.016.437 (2.122.229.610 € - 3.050.651.866)

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 Bev: Bevacizumab; CP: Carboplatin + Paclitaxel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.359.016.437 (2.122.229.610 - 3.050.651.866)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Atezolizumab (Tecentriq®) + CP + Bev zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie	Patienten mit einem TPS < 50 % (PD-L1-Expression) oder EGFR-mutiert bzw. ALK-transloziert (Teilfragestellung 2)	170.298,09	1.751.473.526 (1.611.205.844 - 2.211.939.643)
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1 TPS: Tumor proportion score				

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.751.473.526 (1.611.205.844 € - 2.211.939.643)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
A	Atezolizumab (Tecentriq®) + CP + Bev zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie	Pembrolizumab	Patienten mit einem TPS \geq 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	104.964,80	374.619.371(315.104.330 - 517.161.570)
Summe der Kosten für die Gesamttherapie aus Induktionstherapie mit Chemotherapie-Kombinationen und Erhaltungstherapie mit Pemetrexed					
A	Atezolizumab (Tecentriq®) + CP + Bev zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie	Cisplatin + Vinorelbin	Patienten mit einem TPS < 50 % (PD-L1-Expression) bzw. mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation nach Vorbehandlung mit auf diese Mutationen zielgerichteten Therapien	53.779 - 56.634	553.329.013 - 582.705.322 (509.015.367 - 735.899.792)
		Cisplatin + Gemcitabin		44.386 - 49.993	491.428.949 - 493.612.048 (452.072.602 - 623.383.707)
		Cisplatin + Docetaxel		52.519 - 62.968	549.976.857 - 552.159.956 (505.931.670 - 697.323.985)
		Cisplatin + Paclitaxel		44.386 - 54.327	550.158.355 - 552.341.454 (506.098.633 - 697.553.199)
		Cisplatin + Pemetrexed		44.386 - 76.403	718.757.510 - 720.940.609 (661.195.435 - 910.477.431)
		Carboplatin + Vinorelbin		56.010 - 58.653	576.283.134 - 603.476.344 (530.131.196 - 762.131.559)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Carboplatin + Gemcitabin		49.993,50	514.383.070 (473.188.431 - 649.615.474)
		Carboplatin + Docetaxel		55.683,84	572.930.978 (527.047.499 - 723.555.752)
		Carboplatin+ Paclitaxel		55.701,48	573.112.476 (527.214.462 - 723.784.966)
		Carboplatin + Pemetrexed		72.087,83	741.711.631 (682.311.264 - 936.709.198)
		Carboplatin+ nab-Paclitaxel		63.883,26	657.294.810 (604.655.009 - 830.099.015)

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TPS: Tumor proportion score

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang 1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Tecentriq[®] entnommen. Dabei wurden die Abschnitte 4.2 – 4.4 berücksichtigt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Tecentriq[®] darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.

Dosierung

Tecentriq[®] als Kombinationstherapie

Bitte beachten Sie für die Arzneimittel der Kombinationstherapie die jeweiligen Fachinformationen.

Erstlinienbehandlung des NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie

Tecentriq[®] in Kombination mit CP + Bev

Während der Induktionsphase beträgt die empfohlene Dosis von Tecentriq[®] 1.200 mg als intravenöse Infusion, gefolgt von Bev, Paclitaxel und danach Carboplatin, alle drei Wochen über vier oder sechs Zyklen.

Auf die Induktionsphase folgt eine Erhaltungsphase ohne Chemotherapie, während der Tecentriq[®] 1.200 mg, gefolgt von Bev, alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq[®] bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Handelsname und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert (oder angegeben) werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Atezolizumab waren mit Unterbrechung der Behandlung mit Atezolizumab und Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung und/oder unterstützender Therapie reversibel. Es wurden immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet, die mehr als ein Körpersystem betrafen. Immunvermittelte Nebenwirkungen durch Atezolizumab können auch nach der letzten Dosis Atezolizumab auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und Kortikosteroide sind zu verabreichen. Nach Besserung auf \leq Grad 1 sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien von Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit einer systemischen Kortikosteroidanwendung unter Kontrolle gebracht werden konnten, kann die Gabe anderer systemischer Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

Atezolizumab muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung Grad 3 erneut auftritt sowie bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung Grad 4, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapien kontrolliert werden können.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Interaktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. Da Atezolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Atezolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Atezolizumab bei Schwangeren vor. Bisher wurden keine Entwicklungs- und Reproduktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass die Hemmung des PD-L1/PD-1-Signalweges in Schwangerschaft-Mausmodellen zu einer immunvermittelten Abstoßungsreaktion gegen den sich entwickelnden Fetus und zum fetalen Tod führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hin, dass die Verabreichung von Atezolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fruchtschädigende Wirkung, einschließlich erhöhter Abort- oder Totgeburtsraten, haben kann.

Von humanen Immunglobulinen G1 (IgG1) ist bekannt, dass sie die Plazentaschranke passieren; daher besteht die Möglichkeit, dass Atezolizumab, ein IgG1, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übergehen kann.

Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Atezolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Atezolizumab in die Muttermilch übergeht. Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der erwartungsgemäß in der menschlichen Vormilch und in geringen Konzentrationen auch in der Muttermilch enthalten ist. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Tecentriq® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Atezolizumab auf die Fertilität verfügbar. Es wurden keine Toxizitätsstudien zur Untersuchung des Einflusses von Atezolizumab auf die Reproduktion und auf die Entwicklung durchgeführt. Jedoch zeigten Daten einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie mit Mehrfachdosen von Atezolizumab eine Auswirkung auf den Menstruationszyklus, bei einer geschätzten mittleren Exposition (AUC), die dem 6-Fachen der AUC von Patienten in der empfohlenen Dosierung entsprach. Dieser Effekt war reversibel (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Eine Auswirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht beobachtet.

Inkompatibilitäten

Da keine Studien zur Kompatibilität vorliegen, darf das Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, den Inhalt vor Licht zu schützen. Tecentriq muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden. Nicht schütteln. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen.
- Patientenpass.