

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: 25.09.2019

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.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

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).....	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen aus der Studie IMpower130.....	21
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

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
CnP	(Kombination aus) Carboplatin + nab-Paclitaxel
CP	(Kombinationstherapie aus) Carboplatin + Paclitaxel
CTLs	Zytotoxische T-Lymphozyten (Cytotoxic T-Lymphocytes)
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
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
IC	Immunzelle (Immune cell)
iDMC	Unabhängiges Datenkontrollkomitee (independent data monitoring committee)
IgG1	Immunglobulin-G1
Inv	Prüfarzt (Investigator)
IRF	Unabhängiges Reviewkomitee (Independent Review Facility)
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
nab	nanoparticle albumin bound

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NEoM	<u>N</u> icht PD-L1 hoch <u>e</u> xprimierende Patienten <u>o</u> hne EGFR- <u>M</u> utation bzw. ALK-Translokation
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-1	Programmed death 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free-survival)
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Set
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Tumorzelle (Tumor cell)
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom
TPS	Tumor proportion score
UC	Urothelkarzinom
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
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. Florian Bleibler
Position:	Senior HTA & Value Strategy Manager
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 7624 14-2621
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 verfügbare monoklonale Antikörper gegen den Programmed death-ligand 1 (PD-L1). Atezolizumab zählt zur Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren, die bei der Behandlung verschiedener Tumorentitäten zunehmend an Bedeutung gewinnen. Im Gegensatz zur herkömmlichen Chemotherapie oder auch der zielgerichteten Therapie ist der Wirkstoff bei der Checkpoint-Inhibition nicht selbst der Effektor, sondern er unterstützt die körpereigene Abwehr gegen die durch zytotoxische T-Lymphozyten (Cytotoxic T-Lymphocytes, CTLs) als „fremd“ erkannten Tumorzellen. Hierbei blockiert der humanisierte Immunglobulin-G1 (IgG1)-Antikörper Atezolizumab zwei inhibitorische Checkpoints, die an der Suppression der körpereigenen Abwehr gegen Tumorzellen beteiligt sind: Die Verbindung zwischen dem Liganden PD-L1 und dem Rezeptor Programmed death 1 (PD-1) einerseits und zwischen dem Liganden PD-L1 und dem Rezeptor B7.1 andererseits. Beide Checkpoints spielen eine wichtige Rolle im Krebsimmunzyklus.

Platinbasierte Chemotherapie-Kombinationen wirken zunächst nicht zielgerichtet. Ihr Wirkmechanismus ist zytotoxisch, betrifft alle sich teilenden Zellen und erfolgt unspezifisch. Durch die Zerstörung der Krebszellen bewirkt die zytotoxische Therapie die Freisetzung von Krebszellantigenen. So tragen Chemotherapeutika über eine durch den Tumorzellzerfall hervorgerufene Antigenbereitstellung zur Aktivierung des Krebsimmunzyklus bei.

Durch die Kombination der Chemotherapie mit der Krebsimmuntherapie Atezolizumab wird das Immunsystem hohen Konzentrationen von Tumorantigenen ausgesetzt. Die Stärkung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

tumorspezifischen T-Zell-Immunität über die Inhibition nachgeschalteter Signalwege durch die Krebsimmuntherapie kann sowohl Ausmaß als auch Dauer des Therapieansprechens im Vergleich zum alleinigen Chemotherapie-Standard verbessern.

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)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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).	nein	03.09.2019	A

^a Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; 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® wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (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).	05.03.2019
Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten 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 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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.	Für erwachsene Patienten mit einem TPS von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression), nicht-plattenepithelialer Histologie die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben (Teilfragestellung 1): <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab als Monotherapie
A		Für erwachsene Patienten mit einem TPS von $< 50\%$ (PD-L1-Expression), nicht-plattenepithelialer Histologie die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben (Teilfragestellung 2): <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder <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 oder <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (CnP) Aus der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorgenommenen Unterteilung der Zielpopulation in a) Patienten mit einem TPS $\geq 50\%$

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		<p>und b) Patienten mit einem TPS < 50 % ergeben sich die Teilfragestellungen 1 und 2.</p> <p>Eine optionale additive Gabe von Bevacizumab (Bev) zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie muss nach Überzeugung von Roche von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (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; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; 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>		

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 zu Atezolizumab für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie fand am 14. Februar 2019 statt (Beratungsanforderung 2018-B-260). In diesem Gespräch wurde vom G-BA die in Tabelle 1-7 berichtete zVT anhand der formalen Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der G-BA-Verfahrensordnung festgelegt.

Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) stimmt der Zuteilung der zVT durch den G-BA im Wesentlichen zu. Jedoch muss nach Auffassung von Roche eine optionale additive Gabe von Bevacizumab (Bev) zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie Teil der zVT für Teilfragestellung 2 sein.

Des Weiteren sieht Roche die Gabe von Pemetrexed oder Bev in der (Wechsel-) Erhaltungstherapie, unter Beachtung des Zulassungsstatus, als Teil der zVT der Teilfragestellung 2. Diese Entscheidung sollte unter Berücksichtigung des Ansprechens auf die Platin-basierte Kombinationschemotherapie und dem Allgemeinzustand des Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erfolgen. Patienten für welche Bev oder Pemetrexed in der (Wechsel-) Erhaltungstherapie nicht in Frage kommen, sollten im Anschluss an die Induktionstherapie alternativ BSC erhalten. Die (Wechsel-) Erhaltungstherapie kann aus medizinischer Sicht der Erstlinienbehandlung zugeordnet werden, da bei der Gabe der (Wechsel-) Erhaltungstherapie noch kein Fortschreiten der Erkrankung (Progress) vorliegt.

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 medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (CnP) zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben, im Vergleich zur zVT zu bewerten?

Diese Fragestellung wird, dem G-BA folgend, in zwei Teilfragestellungen unterteilt, um sie für zwei separate Patientenpopulationen innerhalb der Gesamtpopulation zu beantworten:

1. für Patienten mit einem TPS von ≥ 50 % (PD-L1-Expression)
2. für Patienten mit einem TPS von < 50 % (PD-L1-Expression)

Zur Beantwortung der Teilfragestellung 1 existiert keine direkt vergleichende Evidenz. Dementsprechend kann auf der vorliegenden Datenlage kein Zusatznutzen von Atezolizumab + CnP gegenüber der vom G-BA für diese Teilpopulation benannten zVT Pembrolizumab für die Patientenpopulation der Teilfragestellung 1 abgeleitet werden.

Zur Beantwortung der Teilfragestellung 2 wird in diesem Dossier Evidenz für Atezolizumab + CnP aus der direkt vergleichenden Studie IMpower130 gegenüber der Therapie CnP herangezogen. CnP wurde vom G-BA für die Population der Teilfragestellung 2 als eine mögliche zVT genannt.

Aufgrund der Operationalisierung der PD-L1-Expression in der zVT Vorgabe des G-BA an Hand des TPS-Scores (berücksichtigt nur Tumorzellen) und der davon abweichenden Bestimmung des PD-L1-Status in der Studie IMpower130, 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 ≥ 50 % ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation (Teilfragestellung 1) liegt unabhängig davon, ob nur TC3 oder TC3/IC3 (Tumorzelle/Immunzelle) als beste Annäherung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

an TPS ≥ 50 % verwendet wird, bei höchstens 19,1 % und somit in jedem Fall unter 20 % der Wildtyp (WT)-Population der IMpower130.

Da die Subpopulation für die Beantwortung von Teilfragestellung 2 mindestens 80,9 % der WT-Population umfasst, wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die Wirksamkeitsendpunkte der Population der Teilfragestellung 2 auf die präspezifizierte WT-Population zurückgegriffen. Aus Transparenzgründen wird zusätzlich die beste Annäherung an die Population der Teilfragestellung 2 dargestellt. Im Folgenden als nicht PD-L1 hoch exprimierende Population, ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, benannt (NEoM).

Zur Ableitung des Zusatznutzens für Verträglichkeitsendpunkte wurde auf die Safety Analysis Set-Wildtyp (SAF-WT)-Population zurückgegriffen. Basierend auf der WT-Population entspricht die SAF-WT-Population dem zugelassenen Anwendungsgebiet und inkludiert alle PD-L1-Expressionsgrade.

Die Ableitung des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte der Teilfragestellung 2 erfolgt auf Basis der WT-Population der Studie IMpower130 sowie an Hand der konfirmatorischen und damit nutzenbewertungsrelevanten Datenanalyse vom 15. März 2018.

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

In nachfolgender Tabelle 1-8 werden die Ergebnisse der Studie IMpower130 (Teilfragestellung 2) dargestellt:

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Zeitpunkt der konfirmatorischen Datenanalyse	Population	Atezolizumab + CnP im Vergleich mit CnP	
			Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität				
OS	15. März 2018	WT	HR: 0,79 [0,64;0,98]	0,0298
		NEoM	HR: 0,78 [0,62;0,99]	0,0446
Morbidität				
PFS - IRF	15. März 2018	WT	HR: 0,75 [0,62;0,90]	0,0019
		NEoM	HR: 0,79 [0,64;0,96]	0,0204
ORR - Inv	15. März 2018	WT	RR: 1,47 [1,24;1,75] rRR ^a : 0,68 [0,57;0,81]	< 0,0001
		NEoM	RR: 1,46 [1,20;1,77] rRR ^a : 0,69 [0,56;0,84]	0,0002
DOR - Inv	15. März 2018	WT	HR: 0,60 [0,46;0,79]	0,0002
		NEoM	HR: 0,67 [0,49;0,91]	0,0106

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt der konfirmatorischen Datenanalyse	Population	Atezolizumab + CnP im Vergleich mit CnP	
			Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30				
Appetitlosigkeit	15. März 2018	WT	HR: 1,07 [0,83;1,39]	0,5887
		NEoM	HR: 1,18 [0,89;1,57]	0,2463
Diarrhoe	15. März 2018	WT	HR: 0,93 [0,71;1,22]	0,6092
		NEoM	HR: 0,86 [0,65;1,15]	0,3169
Dyspnoe (C30)	15. März 2018	WT	HR: 1,03 [0,80;1,33]	0,8162
		NEoM	HR: 1,07 [0,81;1,41]	0,6533
Fatigue	15. März 2018	WT	HR: 0,92 [0,74;1,14]	0,4514
		NEoM	HR: 0,99 [0,78;1,25]	0,9139
Schlaflosigkeit	15. März 2018	WT	HR: 0,95 [0,72;1,26]	0,7473
		NEoM	HR: 0,90 [0,66;1,22]	0,4810
Schmerz	15. März 2018	WT	HR: 0,89 [0,69;1,15]	0,3642
		NEoM	HR: 0,97 [0,73;1,28]	0,8218
Nausea und Vomiting	15. März 2018	WT	HR: 0,92 [0,72;1,17]	0,4821
		NEoM	HR: 0,95 [0,73;1,25]	0,7332
Verstopfung	15. März 2018	WT	HR: 1,02 [0,80;1,31]	0,8697
		NEoM	HR: 1,00 [0,76;1,31]	0,9821
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13				
Alopezie	15. März 2018	WT	HR: 0,92 [0,75;1,13]	0,4376
		NEoM	HR: 0,85 [0,68;1,07]	0,1604
Bluthusten	15. März 2018	WT	HR: 0,89 [0,54;1,46]	0,6444
		NEoM	HR: 0,79 [0,45;1,38]	0,3994
Dyspnoe (LC13)	15. März 2018	WT	HR: 0,86 [0,68;1,08]	0,1944
		NEoM	HR: 0,84 [0,66;1,09]	0,1866
Husten	15. März 2018	WT	HR: 1,16 [0,85;1,58]	0,3538
		NEoM	HR: 1,20 [0,85;1,69]	0,2937
Mundschmerzen	15. März 2018	WT	HR: 1,18 [0,88;1,60]	0,2732
		NEoM	HR: 1,22 [0,87;1,70]	0,2418
Periphere Neuropathie	15. März 2018	WT	HR: 0,85 [0,67;1,07]	0,1604
		NEoM	HR: 0,82 [0,64;1,06]	0,1287
Schluckbeschwerden	15. März 2018	WT	HR: 1,24 [0,87;1,75]	0,2308
		NEoM	HR: 1,32 [0,89;1,95]	0,1683
Schmerzen (andere)	15. März 2018	WT	HR: 0,75 [0,57;0,97]	0,0256
		NEoM	HR: 0,84 [0,63;1,12]	0,2268

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt der konfirmatorischen Datenanalyse	Population	Atezolizumab + CnP im Vergleich mit CnP	
			Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Schmerzen (Arm oder Schulter)	15. März 2018	WT	HR: 1,02 [0,77;1,36]	0,8808
		NEoM	HR: 1,02 [0,74;1,39]	0,9245
Schmerzen (Brust)	15. März 2018	WT	HR: 0,98 [0,73;1,32]	0,8929
		NEoM	HR: 0,99 [0,71;1,37]	0,9432
Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS				
VAS	15. März 2018	WT	HR: 0,97 [0,76;1,25]	0,8258
		NEoM	HR: 0,95 [0,72;1,24]	0,6830
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30				
Emotionale Funktion	15. März 2018	WT	HR: 1,09 [0,80;1,48]	0,5985
		NEoM	HR: 1,24 [0,88;1,75]	0,2145
Globaler Gesundheitsstatus	15. März 2018	WT	HR: 1,09 [0,86;1,38]	0,4973
		NEoM	HR: 1,17 [0,90;1,52]	0,2326
Kognitive Funktion	15. März 2018	WT	HR: 0,95 [0,75;1,21]	0,6864
		NEoM	HR: 0,91 [0,70;1,18]	0,4783
Körperliche Funktion	15. März 2018	WT	HR: 0,90 [0,71;1,13]	0,3601
		NEoM	HR: 0,93 [0,72;1,21]	0,6010
Rollenfunktion	15. März 2018	WT	HR: 0,85 [0,68;1,07]	0,1695
		NEoM	HR: 0,89 [0,70;1,14]	0,3600
Soziale Funktion	15. März 2018	WT	HR: 0,84 [0,68;1,05]	0,1329
		NEoM	HR: 0,90 [0,70;1,14]	0,3727
Verträglichkeit (Gesamte Studiendauer)				
Patienten mit UE	15. März 2018	SAF-WT	HR: 1,06 [0,89;1,27]	0,4943
Patienten mit UE Grad 3 – 4	15. März 2018	SAF-WT	HR: 1,24 [1,03;1,49]	0,0260
Patienten mit UE Grad 3	15. März 2018	SAF-WT	HR: 1,20 [0,99;1,45]	0,0576
Patienten mit UE Grad 4	15. März 2018	SAF-WT	HR: 1,61 [1,13;2,31]	0,0084
Patienten mit UE Grad 5	15. März 2018	SAF-WT	HR: 0,68 [0,34;1,35]	0,2632
Patienten mit SUE	15. März 2018	SAF-WT	HR: 1,15 [0,90;1,48]	0,2661
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	15. März 2018	SAF-WT	HR: 1,01 [0,72;1,40]	0,9675

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt der konfirmatorischen Datenanalyse	Population	Atezolizumab + CnP im Vergleich mit CnP	
			Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
^a Umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-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 13; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; HR: Hazard Ratio; Inv: Prüfarzt; IRF: Unabhängiges Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NEoM: <u>N</u> icht PD-L1 hoch <u>e</u> xprimierende Patienten <u>o</u> hne EGFR- <u>M</u> utation bzw. ALK-Translokation; ORR: Objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; rRR: Reversiertes relatives Risiko, das den Behandlungseffekt CnP vs. Atezolizumab + CnP angibt; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WT: Wildtyp				

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben. Erwachsene Patienten mit TPS \geq 50 % (PD-L1-Expression) (Teilfragestellung 1)	nein
	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben. Erwachsene Patienten mit TPS $<$ 50 % (PD-L1-Expression) (Teilfragestellung 2)	ja

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
^b Angabe „ja“ oder „nein“.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TPS: Tumor proportion score

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)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + CnP beruht auf der randomisierten klinischen Studie (RCT) IMpower130 anhand patientenrelevanter Endpunkte im direkten Vergleich zur zVT CnP. Für die Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich aufgrund der hohen qualitativen Ergebnissicherheit die Kategorie „Hinweis“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ableitung des Zusatznutzens von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP**Teilfragestellung 1:**

Aufgrund des Nichtvorliegens von direkt vergleichender Evidenz kann für die Population der Teilfragestellung 1 kein Zusatznutzen von Atezolizumab + CnP gegenüber Pembrolizumab abgeleitet werden.

Teilfragestellung 2:

In nachfolgender Tabelle 1-10 wird das Ausmaß des Zusatznutzens für die genannten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 1-10: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen aus der Studie IMpower130.

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CnP vs. CnP HR [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie (Teilfragestellung 2)
Mortalität		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Gesamtüberleben (WT)	0,79 [0,64;0,98], 0,0298	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Gesamtüberleben (NEoM)	0,78 [0,62;0,99], 0,0446	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Progressionsfreies Überleben IRF (WT)	0,75 [0,62;0,90], 0,0019	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben IRF (NEoM)	0,79 [0,64;0,96], 0,0204	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrate Inv (WT)	RR: 1,47 [1,24;1,75], < 0,0001 rRR: 0,68 [0,57;0,81]	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrate Inv (NEoM)	RR: 1,46 [1,20;1,77], 0,0002 rRR: 0,69 [0,56;0,84]	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens Inv (WT)	0,60 [0,46;0,79], 0,0002	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens Inv (NEoM)	0,67 [0,49;0,91], 0,0106	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		
Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Schmerzen (andere) (WT)	0,75 [0,57;0,97], 0,0256	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CnP vs. CnP HR [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie (Teilfragestellung 2)
Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS		
Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30		
Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		
Verträglichkeit		
Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018		
Patienten mit UE Grad 3 – 4 (SAF-WT)	1,24 [1,03;1,49], 0,0260	Zusatznutzen nicht belegt ^a
<i>Patienten mit UE Grad 4 (SAF-WT)</i>	<i>1,61 [1,13;2,31], 0,0084</i>	
Zusatznutzen insgesamt		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>GRAU: Für die Nutzenbewertung relevante WT- Population</p> <p>^a Siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.8</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-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 13; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; HR: Hazard Ratio; Inv: Prüfarzt; IRF: Unabhängiges Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NEoM: <u>N</u>icht PD-L1 hoch <u>e</u>xprimierende Patienten <u>o</u>hne EGFR-<u>M</u>utation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RR: Relatives Risiko; rRR: Reversiertes relatives Risiko, das den Behandlungseffekt CnP vs. Atezolizumab + CnP angibt; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala ; WT: Wildtyp</p>		

Mortalität

Die WT-Population zeigt hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,98], p = 0,0298) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 21 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP zu versterben. Diese Ergebnisse bedeuteten für betroffene Patienten eine mediane Lebensverlängerung um 4,7 Monate im Vergleich zu CnP (18,6 Monate im Behandlungsarm vs. 13,9 Monate im Kontrollarm). Aufgrund der Möglichkeit eines Treatment Switchings (bis Protokollversion 4), stellt der in der Studie festgestellte Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Unterschätzung des tatsächlichen Effektes von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP dar. Eine Adjustierung für Treatment-Switching (mittels Rank Preserving Structural Failure Time Model [RPSFTM]-Analyse) zeigt, dass sich der Punktschätzer für das HR gegenüber der unadjustierten Analyse relevant verringert. Dieser Trend wird auch durch die Zusatzanalyse der WT Patienten, die unter den Protokollversionen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

≥ v5 eingeschlossen wurden und denen somit kein Treatment Switching innerhalb der Studie erlaubt war, bestätigt.

Insgesamt ergibt sich daraus ein **Hinweis** auf einen *mindestens geringen Zusatznutzen* in der Domäne Gesamtüberleben.

Morbidität

Hinsichtlich des vom unabhängigen Reviewkomitee beurteilten progressionsfreien Überlebens zeigt sich in der WT-Population ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,62; 0,90], $p = 0,0019$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 25 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP einen Progress zu erleiden. Auch bezüglich des Anteils der Patienten mit einem objektiven Ansprechen (vollständiges oder partielles Tumoransprechen; beurteilt durch den Prüfarzt) zeigt sich für die WT-Population ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CnP (272 Patienten [60,2 %]) im Vergleich zu CnP (93 Patienten [41,0 %]; rRR [95 %-KI]: 0,68 [0,57; 0,81]). Neben einer höheren Ansprechrare profitierten Patienten im Atezolizumab + CnP auch von einem signifikant längeren Ansprechen (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,46; 0,79], $p = 0,0002$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 40 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Trotz der additiven Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CnP ergeben sich keine signifikanten Nachteile in der Symptomatik, gemessen an Hand der Instrumente EORTC QLC-C30 und EORTC QLQ-LC13, sowie bezüglich des subjektiven Gesundheitszustands gemessen mit der EQ-5D VAS. Bzgl. der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für die Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,57; 0,97], $p = 0,0256$). Dies entspricht einem um 25 % reduziertem Risiko unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne zusätzliche Symptome oder eine Verschlechterung im Gesundheitszustand zu erleiden bzw. sogar von einer Symptomreduktion zu profitieren.

Insgesamt ergibt sich daraus ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in der Domäne Morbidität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Trotz der additiven Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CnP ergeben sich keine signifikanten Nachteile bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, gemessen an Hand des EORTC QLQ-C30. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne eine Verschlechterung in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität wahrnehmen zu müssen. In dieser Domäne ist der **Zusatznutzen nicht belegt**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Verträglichkeit*

In der Studie IMpower130 traten keine bislang unbekanntenen Sicherheitssignale im Zusammenhang mit der kombinierten Verabreichung von Atezolizumab + CnP auf.

In den zur Beurteilung der Verträglichkeit relevanten Hauptkategorien gibt es in den Kategorien Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 5, Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich in der Kategorie Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3 – 4 (HR [95 %-KI]: 1,24 [1,03; 1,49], $p = 0,0260$) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms. Dieser Unterschied wird durch die Nachteile bei Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 4 (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,13; 2,31], $p = 0,0084$) getrieben. Bezogen auf die unerwünschten Ereignisse vom Grad 4 zeigten sich in der Induktionsphase insbesondere hämatologische Ereignisse signifikant häufiger im Atezolizumab + CnP-Arm. In der Regel sind diese Ereignisse jedoch gut behandelbar und sind klinisch nicht in allen Fällen relevant. In dieser Domäne ist der **Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesamtfazit*Teilfragestellung 1:*

Aufgrund des Fehlens von direkt vergleichender Evidenz kann für die Population der Teilfragestellung 1 kein Zusatznutzen von Atezolizumab + CnP gegenüber Pembrolizumab abgeleitet werden.

Teilfragestellung 2:

Zusammengefasst ergeben sich aus dem Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP, in der für die Nutzenbewertung relevanten WT-Population eindeutige, klinisch relevante Vorteile der Therapie mit Atezolizumab + CnP. Bzgl. des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein Hinweis für einen *mindestens* geringen Zusatznutzen. Außerdem ergeben sich für die Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Symptomatik ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit finden sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen. In der Gesamtschau ist die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die Population der Teilfragestellung 2 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)

Die Zielpopulation von Atezolizumab + CnP umfasst erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation. Gemäß Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Dossier auf NSCLC-Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden und noch nicht systemisch mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind. Es wird vorausgesetzt, dass sich die Patienten im Stadium IV befinden und diese keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie erhalten haben.

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 trotz kontinuierlicher Verbesserung des Therapiestandards weiterhin sehr ungünstig, so dass im vorliegenden Indikationsgebiet ein nach wie vor hoher therapeutischer Bedarf besteht. Das Erkrankungsstadium, die Ausbreitung und Lokalisation der Erkrankung, der Allgemeinzustand des Patienten sowie Vortherapien oder Begleiterkrankungen beeinflussen die Prognose zusätzlich.

Die Besonderheit des zu bewertenden Therapieschemas ist die erstmalige Hinzunahme des Chemotherapie-Kombinationspartners nab-Paclitaxel zu einer Krebsimmuntherapie im NSCLC. Nab-Paclitaxel zeichnet sich durch eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu konventionellem Paclitaxel aus. Insbesondere Neuropathien, eine für Patienten besonders belastende und häufig sehr lang anhaltende Nebenwirkung, treten bei nab-Paclitaxel im Vergleich zu Paclitaxel seltener auf. Ebenso wurden Myalgien und Arthralgien im Vergleich zu nicht an Albumin gebundenem Paclitaxel seltener beobachtet. In diesem Kontext ist bei der Anwendung von nab-Paclitaxel auch die fehlende Notwendigkeit hochdosierter systemischer Steroide als Prä- oder Begleitmedikation von Bedeutung – insbesondere im Hinblick auf mögliche Interaktionen der systemischen Kortikosteroidgabe mit dem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Krebsimmuntherapeutikum, da eine Wirkbeeinträchtigung der Krebsimmuntherapie durch hochdosierte systemische Steroide nicht ausgeschlossen werden kann. Insbesondere Patienten mit Komorbiditäten wie z. B. Diabetes mellitus, Hypertonie (Bluthochdruck), Ödemen (Flüssigkeitsretention) oder erhöhter Infektionsgefahr – häufig ältere Patienten – profitieren von einer Einsparung steroidhaltiger Medikation.

Die Dreifachkombination aus Atezolizumab + CnP stellt für alle Patienten, unabhängig vom PD-L1-Expressionstatus, mit fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinie, aber auch für Patienten mit (zum Teil altersbedingten) Komorbiditäten, eine wirksame und verträgliche neue Therapieoption dar, die das Gesamtüberleben verlängert, das Tumorwachstum verzögert und eine gute Symptomkontrolle bei erhaltender Lebensqualität ermöglicht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 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)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.	12.351 (10.386 – 17.047)
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: 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	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.	Erwachsene Patienten mit TPS \geq 50 % (PD-L1-Expression) (Teilfragestellung 1)	Nicht belegt	3.569 (3.002 – 4.927)
		Erwachsene Patienten mit TPS $<$ 50 % (PD-L1-Expression) (Teilfragestellung 2)	Beträchtlich	8.782 (7.384 – 12.120)

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TPS: Tumor proportion score; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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 1-13 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 1-13: 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	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.	95.938,07 €	1.184.931.103 € (996.412.796 €- 1.635.456.279 €)

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.184.931.103 € (996.412.796 €- 1.635.456.279 €)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-15: 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	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.	Erwachsene Patienten mit TPS < 50 % (PD-L1-Expression) (Teilfragestellung 2)	95.938,07 €	842.528.131 € (708.406.709 €– 1.162.769.408 €)

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; PD-L1: Programmed death-ligand 1 TPS: Tumor proportion score; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
842.528.131 € (708.406.709 €– 1.162.769.408 €)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: 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	Kurz-bezeichnung				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
A	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.	Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit TPS \geq 50 % (PD-L1-Expression) (Teilfragestellung 1)	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	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.	Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit TPS < 50 % (PD-L1-Expression) (Teilfragestellung 2)	53.779 €- 56.634 €	472.284.517 €- 497.358.163 € (397.101.899 € - 686.401.838 €)
		Cisplatin + Gemcitabin		47.763 €- 47.975 €	419.450.775 €- 421.314.122 € (352.678.721 € - 581.453.788 €)
		Cisplatin + Docetaxel		53.453 €- 53.665 €	469.423.341 €- 471.286.688 € (394.696.191 € - 650.420.709 €)
		Cisplatin + Paclitaxel		53.471 €- 53.683 €	469.578.256 €- 471.441.603 € (394.826.445 € - 650.634.506 €)
		Cisplatin + Pemetrexed		69.857 €- 70.069 €	613.483.181 €- 615.346.528 € (515.823.254 € - 849.237.068 €)
		Carboplatin + Vinorelbin		56.010 €- 58.653 €	491.876.614 €- 515.086.913 € (413.575.145 € - 710.869.209 €)

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	Kurz-bezeichnung				
		Carboplatin + Gemcitabin		49.993 €	439.042.872 € (369.151.967 € - 605.921.159 €)
		Carboplatin + Docetaxel		55.684 €	489.015.438 € (411.169.437 € - 674.888.080 €)
		Carboplatin+ Paclitaxel		55.701 €	489.170.353 € (411.299.691 € - 675.101.877 €)
		Carboplatin + Pemetrexed		72.088 €	633.075.278 € (532.296.500 € - 873.704.439 €)
		Carboplatin+ nab-Paclitaxel		63.883 €	561.022.745 € (471.713.955 € - 774.265.050 €)

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
BSC: Best supportive care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TPS: Tumor proportion score; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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)

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung

Bitte beachten Sie für die Arzneimittel der Kombinationstherapie die jeweiligen Fachinformationen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Während der Induktionsphase beträgt die empfohlene Dosis von Tecentriq[®] 1.200 mg verabreicht als intravenöse Infusion, gefolgt von nab-Paclitaxel und Carboplatin alle drei Wochen über vier oder sechs Zyklen. In jedem 21-Tage-Zyklus werden Tecentriq[®], nab-Paclitaxel und Carboplatin an Tag 1 verabreicht. Nab-Paclitaxel wird zusätzlich an den Tagen 8 und 15 verabreicht.

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

Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Initialdosis muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit NSCLC, die Tecentriq[®] in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel erhalten, wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq[®] fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. Eine Weiterbehandlung über eine Krankheitsprogression hinaus kann nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen unter der Therapie mit Atezolizumab müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. In der Fachinformation sind spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten, ebenso zum Umgang mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von Nebenwirkungen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, 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.