

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 17.05.2021

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.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC (WT, TPS \geq 50 %, 22C3).....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT für indirekte Vergleiche	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic lymphoma kinase)
APaT	All Patients as Treated
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-stage small cell lung cancer)
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular carcinoma)
HR	Hazard Ratio
IC	Immunzellen (Immune cells)
ICD- 10-GM	International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification
ID	Identifizierungszeichen (Identifizier)
KI	Konfidenzintervall
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
PD-1	Programmed death-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
SAF	Safety-Population (Safety Analysis Set)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Tumorzellen (Tumor cells)
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom (Triple-negative breast cancer)
TPS	Tumor Proportion Score

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UC	Urothelkarzinom (Urothelial carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
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 1-2) 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 79639 Grenzach-Wyhlen
Zuständige Kontaktperson	Frau Dr. Mirjam Sibbe HTA & Value Strategy Manager Telefon: +49 7624 142854 Fax: +49 7624 14-3208 E-Mail: grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Atezolizumab
Handelsname:	Tecentriq®
ATC-Code:	L01XC32
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	42644
Pharmazentralnummer (PZN)	11306050 (1.200 mg/20 mL) 14239957 (840 mg/14 mL)
ICD-10-GM-Code	C34
Alpha-ID	I116690
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD- 10-GM: International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification; ID: Identifizierungszeichen; PZN: Pharmazentralnummer	

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (<i>tumour cells</i> , TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (<i>immune cells</i> , IC) aufweisen und die keine EGFR(<i>epidermal growth factor receptor</i> , epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK(<i>Anaplastische-Lymphomkinase</i>)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).	30.04.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IC: Immunzellen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death ligand 1; TC: Tumorzellen		

Die Informationen entsprechen den Angaben der deutschen Fachinformationen Tecentriq[®] mit Stand April 2021.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)</p> <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). 	<p>21.09.2017 Einschränkung des AWG (fett markiert): 02.07.2018</p>
<p>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).</p>	<p>21.09.2017</p>
<p>Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen 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).</p>	<p>05.03.2019</p>
<p>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.</p>	<p>26.08.2019</p>
<p>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).</p>	<p>03.09.2019</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC - hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	27.10.2020
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; AWG: Anwendungsgebiet; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; 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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, in Erstlinienbehandlung	Pembrolizumab
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed death ligand 1</p>		

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

Ein erstes Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer sowie nicht-plattenepithelialer Histologie fand am 29. Oktober 2014 statt. Die in diesem Gespräch vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) entsprach dem damaligen Therapiestandard, einer Platin-basierten Chemotherapie. Die Planung und Konzeption der Studie IMpower110 erfolgte auf Grundlage dieser zVT-Vorgabe. Eine Krebsimmuntherapie war zu diesem Zeitpunkt nicht zugelassen.

Ein weiteres Beratungsgespräch fand am 03. April 2020 statt (Beratungsanforderung 2020-B-020). In diesem Gespräch wurde vom G-BA folgende zVT anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) für erwachsene Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ Programmed death-ligand 1 (PD-L1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Expression, ohne EGFR (Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)- oder ALK (Anaplastische Lymphomkinase)-positive Tumormutationen festgelegt:

- Pembrolizumab als Monotherapie

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der aktuellen zVT für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen und leitet den Zusatznutzen gegenüber der zVT Pembrolizumab als Monotherapie über einen adjustierten indirekten Vergleich ab. Darüber hinaus werden unterstützend und aus Gründen der Transparenz die Daten des direkten Vergleichs gegenüber dem 2014 geltenden Therapiestandard, einer Platin-basierten Chemotherapie dargestellt.

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)

Der Zusatznutzen der Monotherapie mit Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, deren Tumoren keine EGFR-Mutationen aufweisen oder die kein ALK-positives NSCLC haben (Wildtyp, WT), wurde aufgrund fehlender direkt vergleichender Evidenz gegenüber der vom G-BA benannten zVT Pembrolizumab über einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher abgeleitet.

Es wurden die Zulassungsstudie IMpower110, sowie die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 herangezogen, drei offene, aktiv-kontrollierte, randomisierte und multizentrische internationale Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Checkpoint-Inhibitor-Monotherapie gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit PD-L1 positivem metastasiertem NSCLC untersuchen. Dabei erfüllt die Platin-basierte Chemotherapie die Voraussetzungen eines einheitlichen adäquaten Brückenkomparators. Aufgrund unterschiedlicher Tumorcharakteristika wird die Studie KEYNOTE 042-CHINA nicht weiter berücksichtigt.

Berücksichtigt wurden die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse (UE), die im Gegensatz zu den Endpunkten Progressionsfreies Überleben (PFS), Tumoransprechen sowie Patientenberichteten Ergebnissen hinsichtlich Operationalisierung und Erhebungszeitpunkten eine hinreichende Vergleichbarkeit zeigten. Die herangezogenen konfirmatorischen Datenschnitte weisen zudem ähnliche mediane Nachbeobachtungszeiten auf.

Um eine optimale Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Ergebnisse für Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC herangezogen, bei denen die hohe Expression von PD-L1 mittels 22C3-Assay und TPS bestimmt wurde (WT; TPS \geq 50 %, 22C3).

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis der Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zeigen ein vergleichbares Gesamtüberleben sowie einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorteil der Therapie mit Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab in Bezug auf deren Verträglichkeitsprofil mit einem erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE. Dabei führte Pembrolizumab besonders häufig zu Pneumonitiden, die einen Abbruch der Therapie zur Folge hatten (6 Patienten). Unter der Therapie mit Atezolizumab war dies lediglich bei einem Patienten der Fall.

Aufgrund der hinreichend großen Kongruenz zwischen den herangezogenen Patientenpopulationen der Studien und dem Patientenkollektiv in Deutschland ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC (WT, TPS \geq 50 %, 22C3)

	Direkte Vergleiche			Indirekter Vergleich*	
	IMpower110	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	IMpower110/ KEYNOTE 024	IMpower110/ KEYNOTE 042
	Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie	Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie	Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie	Atezolizumab vs. Pembrolizumab	Atezolizumab vs. Pembrolizumab
Konfirmatorischer Datenschnitt	10. September 2018	09. Mai 2016	26. Februar 2018		
Mortalität					
Gesamtüberleben Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	HR ^a : 0,57 [0,39; 0,82]; p ^b = 0,0022	HR ^c : 0,60 [0,41; 0,89]; p ^d = 0,0100	HR ^e : 0,69 [0,56; 0,85]; p ^b = 0,0003	HR: 0,95 [0,56; 1,63]	HR: 0,83 [0,54; 1,27]
Verträglichkeit**					
Patienten mit UE					
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	HR ^f : 0,58 [0,44; 0,77]; p ^b = 0,0001	HR ^c : 0,76 [0,60; 0,97]; p ^d = 0,0250	-	HR: 0,76 [0,53; 1,10]	-
Patienten mit UE \geq Grad 3					
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	HR ^f : 0,37 [0,25; 0,56]; p ^b < 0,0001	HR ^c : 0,49 [0,36; 0,66]; p ^d < 0,001	-	HR: 0,76 [0,46; 1,25]	-
Patienten mit SUE					
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	HR ^f : 0,87 [0,54; 1,41]; p ^b = 0,5787	HR ^c : 1,00 [0,71; 1,41]; p ^d = 0,994	-	HR: 0,87 [0,48; 1,57]	-
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE					
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	HR ^f : 0,12 [0,05; 0,32]; p ^b < 0,0001	HR ^c : 0,60 [0,31; 1,19]; p ^d = 0,144	-	HR: 0,20 [0,06; 0,63]	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Direkte Vergleiche			Indirekter Vergleich*	
	IMpower110	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	IMpower110/ KEYNOTE 024	IMpower110/ KEYNOTE 042
	Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie	Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie	Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie	Atezolizumab vs. Pembrolizumab	Atezolizumab vs. Pembrolizumab
Konfirmatorischer Datenschnitt	10. September 2018	09. Mai 2016	26. Februar 2018		
<p>* Adjustierter indirekter Vergleich mittels der Bucher-Methode ** Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; TPS ≥ 50 %, 22C3) NSCLC-SAF a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und Baseline ECOG-PS b: Log-Rank-Test c: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie d: Wald Test e: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie f: Unstratifizierte Analyse</p>					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 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)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, in Erstlinienbehandlung	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death ligand 1		

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)

Der Zusatznutzen der Therapie mit Atezolizumab wird über die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der vom G-BA benannten zVT Pembrolizumab abgeleitet. Die Prüfung der verwendeten Methoden und Voraussetzungen der Studien gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass an der Durchführbarkeit des indirekten Vergleichs zu zweifeln und ist damit hinreichend für die Kategorie „Anhaltspunkt“ bei der Ergebnissicherheit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt (Population)	Adjustierter indirekter Vergleich* (nach Bucher) Atezolizumab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI]	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab
Mortalität		
IMpower110 – Datenschnitt vom 10.09.2018 vs. KEYNOTE 024 - Datenschnitt vom 09.05.2016		
Gesamtüberleben	HR: 0,95 [0,56; 1,63]	Vergleichbarer Nutzen
IMpower110 – Datenschnitt vom 10.09.2018 vs. KEYNOTE 042 Datenschnitt 26.02.2018		
Gesamtüberleben	HR: 0,83 [0,54; 1,27]	Vergleichbarer Nutzen
Vergleichbares Gesamtüberleben zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab auf Basis der Studien IMpower110 und KEYNOTE 024 bzw. KEYNOTE 042 mit einem numerischen Vorteil im HR für Atezolizumab.		
Morbidität		
Adjustierter indirekter Vergleich nicht möglich (unterschiedliche Operationalisierung bzw. Erhebungszeitpunkte)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Adjustierter indirekter Vergleich nicht möglich (unterschiedliche Erhebungszeitpunkte)		
Verträglichkeit		
IMpower110 – Datenschnitt vom 10.09.2018 vs. KEYNOTE 024 - Datenschnitt vom 09.05.2016		
Patienten mit UE	HR: 0,76 [0,53; 1,10]	Vergleichbarer Nutzen
Patienten mit UE Grad ≥ 3	HR: 0,76 [0,46; 1,25]	
Patienten mit SUE	HR: 0,87 [0,48; 1,57]	
Numerischer Vorteil im HR zugunsten der Therapie mit Atezolizumab mit einer statistisch nicht-signifikanten Tendenz auf ein reduziertes Risiko unter der Therapie mit Atezolizumab ein UE jeglichen Grades, schweren Grades (UE Grad ≥ 3) und schwerwiegende UEs zu erleiden.		
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	HR: 0,20 [0,06; 0,63]	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Das Risiko die Therapie mit Atezolizumab auf Grund eines UE abbrechen zu müssen ist im Vergleich zu Pembrolizumab statistisch signifikant um 80 % reduziert		
Zusatznutzen insgesamt		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Population)	Adjustierter indirekter Vergleich* (nach Bucher) Atezolizumab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI]	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab
<p>* Adjustierter indirekter Vergleich mittels der Bucher-Methode. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Mortalität

Wie die Monotherapie mit Pembrolizumab erreicht die Monotherapie mit Atezolizumab im randomisierten Vergleich zu Platin-basierter Chemotherapie bei Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC eine signifikante und deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab zeigen ein vergleichbares Gesamtüberleben für die beiden Monotherapien Atezolizumab und Pembrolizumab. Die Punktschätzer lagen dabei unter 1 (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,95 [0,56; 1,63] für IMpower110 vs. KEYNOTE 024 und HR [95 %-KI]: 0,83 [0,54; 1,27] für IMpower110 vs. KEYNOTE 042).

Verträglichkeit

Bei der Verträglichkeit erzielt die Monotherapie mit Atezolizumab im randomisierten Vergleich bei Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Platin-basierter Chemotherapie.

Für alle untersuchten Endpunkte zeigt der adjustierte indirekte Vergleich numerische Vorteile im HR für die Therapie mit Atezolizumab gegenüber der mit Pembrolizumab. In Bezug auf UE jeglichen Grades (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,53; 1,10]), schwere UE (UE Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,46; 1,25]) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,48; 1,57]) erreichen die Unterschiede keine statistische Signifikanz. Im Trend unterstützen sie den deutlichen Vorteil für Atezolizumab beim Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE. Das Risiko für Patienten, ihre Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abzubrechen, ist mit Atezolizumab statistisch signifikant um 80 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,20 [0,06; 0,63]), was einem erheblichen Zusatznutzen entspricht.

Die Robustheit der Ergebnisse wird durch eine ergänzende Analyse auf Basis des späteren explorativen Datenschnitts der Studie IMpower110 unterstützt, die zum gleichen Ergebnis kommt.

Fazit

Patienten im neuen Anwendungsgebiet von Atezolizumab werden mit palliativer Zielsetzung behandelt. Die Optimierung der Verträglichkeit stellt für dieses prognostisch ungünstige Patientenkollektiv mit starken tumorbedingten Symptomen und z.T. multiplen Komorbiditäten ein sehr relevantes Therapieziel dar.

Gegenüber Pembrolizumab zeigt sich für diese Patienten mit Atezolizumab bei einem **vergleichbaren Nutzen** hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil in der Verträglichkeit mit einem **erheblichen Zusatznutzen** für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE.

Für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Pembrolizumab hinsichtlich progressionsfreien Überlebens, Tumoransprechen und patientenberichteten Ergebnissen konnte keine Evidenz für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Daher unterliegt das konkrete Ausmaß des Zusatznutzens einer gewissen Unsicherheit.

In der **Gesamtschau** ergibt sich für erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, in Erstlinienbehandlung für die Monotherapie mit Atezolizumab ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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 für eine Atezolizumab-Monotherapie umfasst erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, in Erstlinienbehandlung.

Das Lungenkarzinom gehört zu den Tumoren mit ungünstiger Prognose. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt in Deutschland für Frauen nur bei 21 % und für Männer bei 15 %, wobei das relative Überleben von Patienten im Stadium III oder IV erheblich schlechter ist als das von Patienten in weniger fortgeschrittenen Erkrankungsstadien.

Die Symptomatik der fortgeschrittenen Grunderkrankung wird durch den Primärtumor sowie in erheblichem Umfang durch extrathorakale Metastasen hauptsächlich in Lymphknoten, Knochen, Leber, Nebennieren und Gehirn verursacht. Dabei wird die Tumorerkrankung durch ein schnelles Wachstum des Primärtumors und/oder eine rapide Ausbreitung der Metastasen charakterisiert. Daher sollten therapeutische Maßnahmen für einen raschen und effektiven Wirkungseintritt mit möglichst langanhaltender Wirksamkeit sorgen.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich im Stadium IV. Es ist somit keine kurative Behandlung mehr möglich, die Therapie erfolgt vielmehr mit palliativer Zielsetzung. Gerade in dieser Situation sollte eine höhere Effektivität nicht durch Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen der Lebensqualität konterkariert werden. Die Erkrankung der Patienten zeichnet sich darüber hinaus durch spezifische Tumormerkmale aus. Die Tumore weisen keine aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, jedoch eine hohe Expression von PD-L1, so dass die Indikation für eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor besteht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Trotz kontinuierlicher Verbesserungen der systemischen Erstlinientherapie versterben die Patienten im Anwendungsgebiet weiter an ihrer Lungenkrebskrankung. Therapiebedingte Nebenwirkungen wie z.B. die Pneumonitis als weitere pulmonale Beeinträchtigung können die Betroffenen zusätzlich zu tumorbedingten Symptomen stark beeinträchtigen. Viele Patienten zeigen altersbedingt zum Teil multiple Komorbiditäten. Schließlich können therapiebedingte Nebenwirkungen bis zum Abbruch der Therapie führen und damit unter Umständen zur Progression der Erkrankung beitragen. Im Anwendungsgebiet besteht daher ein hoher Bedarf an Therapien, die den Patienten neben einer hohen Effektivität ein optimiertes Verträglichkeitsprofil bieten.

Immuneckpoint-Inhibitoren binden an spezifische Zielstrukturen auf Tumor- und Immunzellen. Sie sind als Monotherapie insgesamt verträglicher als eine unspezifisch auf proliferierende Zellen wirkende Platin-basierte Chemotherapie. Sie können autoimmune Nebenwirkungen induzieren, die, wenn auch meist gut beherrschbar, patientenrelevant sind. So brachen 7–12 % der mit einer gegen Programmed death-1 (PD-1)-gerichteten Therapie behandelten Krebspatienten diese aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die an unterschiedlichen Zielstrukturen ansetzenden Immuneckpoint-Inhibitoren unterscheiden sich jedoch in ihren Sicherheitsprofilen.

Atezolizumab ist bereits als Monotherapie in späteren Therapielinien des NSCLC zugelassen und ein wirksames und verträgliches Krebsimmuntherapeutikum. Gegenüber dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab zeigt der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab für Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen bei vergleichbarem Gesamtüberleben einen Verträglichkeitsvorteil.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, in Erstlinienbehandlung	4.462 - 4.650

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

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: 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	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, in Erstlinienbehandlung	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, in Erstlinienbehandlung	Nicht quantifizierbar	4.462 - 4.650

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

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 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, in Erstlinienbehandlung	69.002,31 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death ligand 1		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, in Erstlinienbehandlung	Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, in Erstlinienbehandlung	100.941,58 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death ligand 1

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

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 1.200 mg, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird bzw. 840 mg Tecentriq alle zwei Wochen oder 1.680 mg alle vier Wochen.

Tecentriq wird intravenös angewendet. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Initialdosis von Tecentriq 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.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt..

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 Information zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten, ebenso zum Umgang mit Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von Nebenwirkungen. Ärzte sollten den verzögerten Beginn der Atezolizumab-Wirkung vor Einleitung der Erstlinienbehandlung als Monotherapie bei Patienten mit NSCLC berücksichtigen. Bei Atezolizumab wurde im Vergleich zu Chemotherapie eine erhöhte Anzahl an Todesfällen innerhalb von 2,5 Monaten nach der Randomisierung, gefolgt von einem Langzeitüberlebensvorteil, beobachtet. Es konnten keine spezifischen Faktoren, die mit frühen Todesfällen in Verbindung stehen, identifiziert werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 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 mit Atezolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. 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.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses 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

- Patientenpass