

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: 27.09.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) aus GO28915 (OAK) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BSC	Best-Supportive-Care
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	Electronic Case Report Form
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IC	Immunzelle (Immune Cell)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IxRS	Interactive Web/Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1 (-L2)	Programmed Death-Ligand 1 (-Ligand 2)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
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 79639 Grenzach-Wyhlen

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

Name:	Dr. David Traub
Position:	Head of Market Access / HTA & Value Strategy a.i
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 7624 14-3883
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 Limited
Anschrift:	6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Vereinigtes Königreich

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:	Noch nicht vergeben
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch	

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 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.

Mit der Blockade der Bindung zwischen PD-L1 und dem Rezeptor Programmed Death-1 (PD-1) sowie dem Rezeptor B7.1 blockiert der humanisierte Immunglobulin G1-Antikörper Atezolizumab zwei zentrale inhibitorische Checkpoints des Krebsimmunzyklus. Diese sind an der Suppression der körpereigenen Abwehr gegenüber Tumorzellen beteiligt und ermöglichen es den Tumorzellen, sich der Erkennung und Zerstörung durch das Immunsystem zu entziehen.

Durch die beschriebene Blockade reaktiviert Atezolizumab die Immunantwort gegenüber den Tumorzellen. So können zytotoxische T-Zellen die Tumor-Mikroumgebung wieder infiltrieren und die Tumorzellen zerstören.

Anders als bei den bisher verfügbaren PD-1 Checkpoint-Inhibitoren bleibt durch Atezolizumab die Bindung zwischen PD-1 und dem Programmed Death-Ligand 2 (PD-L2) unbeeinflusst, wodurch eine überschießende, durch die Reaktivierung von zytotoxischen T-Zellen hervorgerufene Immunreaktion außerhalb des Tumorgewebes abgemildert werden kann.

Für die Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) sind in Deutschland ferner Zytostatika, Proteinkinase-Inhibitoren und monoklonale Antikörper zugelassen, die sich im Wirkmechanismus von Atezolizumab unterscheiden.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Tecentriq [®] als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.	21. September 2017	A
^a Angabe „A“ bis „Z“. ALK: Anaplastische Lymphomkinase, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	21. September 2017
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	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist 	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist 	<ul style="list-style-type: none"> • Best-Supportive-Care

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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 Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Atezolizumab im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie fand am 26. August 2016 (Beratungsanforderung 2015-B-077) statt. Unter Berücksichtigung der im Beratungsgespräch festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT), der zulassungsbedingten Änderungen im Anwendungsgebiet zu Atezolizumab und in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Analogie zu den Ausführungen des G-BA in den tragenden Gründen zum Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab (Anwendungsgebiet: NSCLC nach vorheriger Chemotherapie) ergeben sich folgende zVT:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:
 - Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:
 - Best-Supportive-Care (BSC)
Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Roche folgt dem G-BA bei der Festlegung der zVT für Patienten, für die eine Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist und zieht Docetaxel als zVT heran. Für Patienten, für die eine Therapie mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist, stellt BSC die zVT dar.

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)

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird die multinationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie GO28915 (OAK) herangezogen. Es zeigten sich statistisch signifikante und patientenrelevante Vorteile für Atezolizumab in allen vier Endpunktkategorien. Im Anwendungsgebiet liegt ein erheblicher Zusatznutzen für Atezolizumab gegenüber Docetaxel vor.

Mortalität

Im **Gesamtüberleben** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,73 [0,62; 0,87], $p=0,0003$). Das mediane Überleben unter Atezolizumab betrug 13,8 Monate, im Vergleich zu 9,6 Monaten unter Docetaxel (Verlängerung im Median: 4,2 Monate).

Morbidität

Die **Dauer des Ansprechens** betrug bis zum Ereignis im Atezolizumab-Arm im Median 16,3 Monate, im Vergleich zu 6,2 Monaten im Docetaxel-Arm (Verlängerung im Median: 10,1 Monate). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,31 [0,18; 0,55], $p<0,0001$).

Bezüglich der Verschlechterung der **Symptomskalen des EORTC QLQ-C30** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab für die Symptome Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) (HR [95%-KI]: 0,73 [0,59; 0,91], $p=0,0052$) sowie Diarrhoe (Durchfall) (HR [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,79], $p=0,0001$).

Hinsichtlich der Verschlechterung der **Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13** zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab für die Symptome Bluthusten (HR [95%-KI]: 0,54 [0,37; 0,78], $p=0,0005$), Schmerzen (Brust) (HR [95%-KI]: 0,72 [0,56; 0,93], $p=0,0010$), Mundschmerzen (HR [95%-KI]: 0,46 [0,36; 0,58], $p<0,0001$), Schluckbeschwerden (HR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,81], $p=0,0004$), periphere Neuropathie (HR [95%-KI]: 0,49 [0,39; 0,61], $p<0,0001$) und Alopezie (HR [95%-KI]: 0,05

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[0,04; 0,07], $p < 0,0001$). Es ergaben sich bei keinen Symptomen Ergebnisse zuungunsten von Atezolizumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bezüglich der Verschlechterung der **Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30** zeigte sich für die körperliche Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,82 [0,67; 0,99971], $p = 0,0494$). Keine Symptomskala fiel zuungunsten von Atezolizumab aus.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglicher Art traten bei 574 Patienten (94,3%) des Atezolizumab- und bei 557 Patienten (96,4%) des Docetaxel-Arms auf. In der Ereigniszeitanalyse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,56 [0,50; 0,64], $p < 0,0001$).

UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 243 Patienten (39,9%) des Atezolizumab- und bei 322 Patienten (55,7%) des Docetaxel-Arms auf. In der Ereigniszeitanalyse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,41 [0,34; 0,49], $p < 0,0001$).

Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 195 Patienten (32,0%) des Atezolizumab- und bei 180 Patienten (31,1%) des Docetaxel-Arms auf. In der Ereigniszeitanalyse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,75 [0,61; 0,92], $p = 0,0066$).

Behandlungsabbrüche aufgrund UE traten bei 48 Patienten (7,9%) des Atezolizumab- und bei 106 Patienten (18,3%) des Docetaxel-Arms auf. In der Ereigniszeitanalyse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,24 [0,16; 0,34], $p < 0,0001$).

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) aus GO28915 (OAK) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Atezolizumab vs. Docetaxel Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Primäre Analysepopulation		
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR ^a : 0,73 [0,62; 0,87] p ^b =0,0003	erheblich
Morbidität		
Tumoransprechen		
Dauer des Ansprechens	HR ^a : 0,31 [0,18; 0,55] p ^b <0,0001	erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Atezolizumab vs. Docetaxel Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</i>		
Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)	HR ^a : 0,73 [0,59; 0,91] p ^b =0,0052	gering
Diarrhoe (Durchfall)	HR ^a : 0,62 [0,48; 0,79] p ^b =0,0001	beträchtlich
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</i>		
Bluthusten	HR ^a : 0,54 [0,37; 0,78] p ^b =0,0010	beträchtlich
Schmerzen (Brust)	HR ^a : 0,72 [0,55; 0,93] p ^b =0,0111	gering
Mundschmerzen	HR ^a : 0,46 [0,36; 0,58] p ^b <0,0001	beträchtlich
Schluckbeschwerden	HR ^a : 0,63 [0,48; 0,81] p ^b =0,0004	gering
Periphere Neuropathie	HR ^a : 0,49 [0,39; 0,61] p ^b <0,0001	erheblich
Alopezie	HR ^a : 0,05 [0,04; 0,07] p ^b <0,0001	beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>EORTC QLQ-C30 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</i>		
Körperliche Funktion	HR ^a : 0,82 [0,67; 0,99971] p ^b =0,0494	gering
Sekundäre Analysepopulation		
Verträglichkeit		
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥3	HR ^c : 0,41 [0,34; 0,49] p ^b <0,0001	erheblich
Patienten mit SUE	HR ^c : 0,75 [0,61; 0,92] p ^b =0,0066	gering
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	HR ^c : 0,24 [0,16; 0,34] p ^b <0,0001	erheblich
<i>UE mit Unterschied ≥5% zwischen den Behandlungsgruppen</i>		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Anämie	HR ^c : 0,36 [0,27; 0,48] p ^b <0,0001	beträchtlich
Febrile Neutropenie	HR ^c : 0,01 [0,00; 0,08] p ^b <0,0001	erheblich
Neutropenie	HR ^c : 0,09 [0,05; 0,17] p ^b <0,0001	erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Atezolizumab vs. Docetaxel Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Diarrhoe	HR ^c : 0,42 [0,32; 0,55] p ^b <0,0001	beträchtlich
Stomatitis	HR ^c : 0,23 [0,14; 0,38] p ^b <0,0001	beträchtlich
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Fatigue	HR ^c : 0,53 [0,43; 0,66] p ^b <0,0001	erheblich
Periphere Ödeme	HR ^c : 0,41 [0,29; 0,59] p ^b <0,0001	beträchtlich
Mukositis	HR ^c : 0,16 [0,08; 0,34] p ^b <0,0001	beträchtlich
<i>Untersuchungen</i>		
Verringerte Anzahl an neutrophilen Granulozyten	HR ^c : 0,02 [0,00; 0,08] p ^b <0,0001	erheblich
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		
Muskuloskelettaler Schmerz	HR ^c : 1,68 [1,04; 2,70] p ^b =0,0320	geringerer Nutzen
Myalgie	HR ^c : 0,31 [0,21; 0,46] p ^b <0,0001	beträchtlich
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
Dysgeusie	HR ^c : 0,19 [0,11; 0,34] p ^b <0,0001	beträchtlich
Periphere Neuropathie	HR ^c : 0,22 [0,13; 0,36] p ^b <0,0001	erheblich
Periphere sensorische Neuropathie	HR ^c : 0,10 [0,04; 0,24] p ^b <0,0001	erheblich
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		
Alopezie	HR ^c : 0,01 [0,00; 0,03] p ^b <0,0001	beträchtlich
Nagelverfärbung	HR ^c : 0,02 [0,00; 0,14] p ^b <0,0001	beträchtlich
Pruritus	HR ^c : 1,94 [1,12; 3,37] p ^b =0,0163	geringerer Nutzen
<p>^a Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IC Levels per IxRS, Histologie per eCRF und Therapielinie per IxRS ^b Log-Rank Test ^c Unstratifizierte Analyse CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, eCRF: Electronic Case Report Form, 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, HR: Hazard Ratio, IC: Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response System, KI: Konfidenzintervall, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist 	ja
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist 	nein
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung ^b Angabe „ja“ oder „nein“ NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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)

Es besteht bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis von einer pivotalen Studie die Ergebnissicherheit „Beleg“ zu erreichen. Die Anforderungen an eine solche Studie basieren im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie auch bei der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) auf den Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) „Points to consider“. Die randomisierte kontrollierte Studie GO28915 (OAK) erfüllt diese Anforderungen für Einreichungen mit einer pivotalen Studie. Sie ist damit hinreichend für die Kategorie Beleg bei der Ergebnissicherheit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapie mit Atezolizumab erreicht im Anwendungsgebiet in allen vier Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserungen für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Die Ergebnisse zeigen in der Dimension Mortalität eine erhebliche Verlängerung der **Überlebensdauer**. In der Dimension Morbidität liegt eine klinisch relevante erhebliche Verbesserung der **Dauer des Ansprechens**, eine erhebliche Verbesserung bezüglich **periphere Neuropathie**, sowie eine beträchtliche Verbesserung der Symptomatik bezüglich **Diarrhoe (Durchfall)**, **Bluthusten**, **Mundschmerzen** und **Alopezie**, und eine geringe Verbesserung bezüglich **Nausea (Übelkeit)** und **Vomiting (Erbrechen)**, **Schmerzen in der Brust** und **Schluckbeschwerden** vor. Diese gehen einher mit einer gegenüber Docetaxel besseren gesundheitsbezogenen **Lebensqualität** basierend auf den patientenberichteten Ergebnissen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 im Hinblick auf das Item **körperliche Funktion**.

Die sehr gute Verträglichkeit von Atezolizumab zeigt sich im Vergleich zu Docetaxel in der weitgehenden Vermeidung schwerer Nebenwirkungen (Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 , Patienten mit SUE, Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses), und zusätzlich in einer Vielzahl von signifikanten Vorteilen von Atezolizumab bei patientenrelevanten UE.

Mortalität

Eine Verlängerung des **Gesamtüberlebens** ist in der palliativen Situation bei Patienten mit Lungenkarzinom ein sehr wichtiges Therapieziel.

Es zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Atezolizumab. Das mediane Überleben im Atezolizumab-Arm betrug 13,8 Monate, im Vergleich zu 9,6 Monaten im Docetaxel-Arm. Der Vorteil zugunsten von Atezolizumab bestätigte sich zudem unabhängig von der vorliegenden Histologie (platten- und nicht-plattenepithelial) und unabhängig des PD-L1-Expressionsstatus. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein **erheblicher Zusatznutzen** vor.

Morbidität

Die **Dauer des Ansprechens** der Therapie betrug im Atezolizumab-Arm im Median 16,3 Monate, im Vergleich zu 6,2 Monaten im Docetaxel-Arm (Verlängerung im Median: 10,1 Monate). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab und als unmittelbar therapie- und patientenrelevant einzuschätzen. Dieses Ergebnis ist insbesondere deshalb relevant, da die Notwendigkeit eines Therapiewechsels durch Atezolizumab deutlich verzögert wird und es in der dritten bzw. vierten Therapielinie des NSCLC nur wenige wirksame Therapieoptionen gibt.

In Bezug auf die Dauer des Ansprechens liegt ein **erheblicher Zusatznutzen** vor.

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des **EORTC QLQ-C30** zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der Therapie mit Atezolizumab gegenüber Docetaxel bezüglich der Symptome **Nausea (Übelkeit)** (**geringer Zusatznutzen**), **Vomiting**

(Erbrechen) (geringer Zusatznutzen) und Diarrhoe (Durchfall) (beträchtlicher Zusatznutzen).

Zudem zeigt die Therapie mit Atezolizumab in den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik aus dem lungenkrebspezifischen **EORTC QLQ-LC13** einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Docetaxel in Bezug auf die Symptome **periphere Neuropathie (erheblicher Zusatznutzen), Bluthusten (beträchtlicher Zusatznutzen), Schmerzen (Brust) (geringer Zusatznutzen), Mundschmerzen (beträchtlicher Zusatznutzen), Schluckbeschwerden (geringer Zusatznutzen), und Alopezie (beträchtlicher Zusatznutzen).**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen des **EORTC QLQ-C30** zeigt bei Betrachtung des HR für die **körperliche Funktion** einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus wird ein **geringer Zusatznutzen** für das Item körperliche Funktion abgeleitet.

Verträglichkeit

Neben einer Vielzahl von signifikanten Vorteilen bei UE konnten insbesondere bei dem klinisch sehr wichtigen Verträglichkeitsendpunkt **UE vom CTCAE-Grad ≥ 3** sowie dem besonders bei der Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen bedeutsame Endpunkt **Behandlungsabbruch wegen eines UE**, jeweils ein **erheblicher Zusatznutzen** für Atezolizumab gezeigt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden sehr selten beobachtet und aufgrund der geringen Fallzahlen beim statistischen Vergleich nicht berücksichtigt.

Insgesamt entsprachen die unter der Behandlung mit Atezolizumab in dieser Studie aufgetretenen UE dem bekannten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs. Es traten keine neuen, bislang nicht bekannten Nebenwirkungen auf.

In der Gesamtschau ergibt sich für Atezolizumab aufgrund der erheblichen Verbesserungen im Gesamtüberleben, der Symptomatik und der Lebensqualität bei gleichzeitig deutlich verbesserter Verträglichkeit bzw. Ausbleiben von Nebenwirkungen gegenüber der zVT Docetaxel ein **Beleg für einen erheblichen 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)

Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen. Sie sind bei Männern die häufigste (24,5%) und bei Frauen die zweithäufigste (14,5%) krebsbedingte Todesursache. Die gemittelten 5-Jahres-Überlebensraten betragen 16% für Männer und 21% für Frauen. Das Lungenkarzinom hat seinen Ursprungsort im respiratorischen Epithel und wird histologisch unterschieden in das NSCLC mit etwa 81% und das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) mit 10-15%. Rauchen gilt als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen. Bei Erstdiagnose befinden sich 60% der Patienten mit NSCLC bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt mit fortschreitendem Krankheitsstadium deutlich.

Für die Behandlungsstrategie ist nicht nur eine Differenzierung des NSCLC nach der Histologie von Bedeutung, sondern zunehmend auch eine Einteilung anhand molekularpathologischer Charakteristika, die eine Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit auf bestimmte Therapien ermöglichen oder selbst das therapeutische Ziel sein können. Diese molekularen Charakteristika sind beispielsweise Mutationen des EGFR und ALK-Translokationen, für die zielgerichtete Therapien zur Verfügung stehen.

Die Zielpopulation für Atezolizumab sind Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Es wird vorausgesetzt, dass sich die Patienten im Stadium IIIB bis IV befinden und keine Indikation zur kurativen Resektion, Radiation oder Radiochemotherapie besteht. Des Weiteren sollten Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten im Anwendungsgebiet von Atezolizumab besteht eine palliative Therapieindikation. Behandlungsziele sind die Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität, die Reduktion tumorbedingter Symptome und die Verlängerung der Zeit bis zum Progress.

Als derzeitige Behandlungsoptionen in der Zweitlinientherapie stehen Chemotherapien, zielgerichtete Therapien oder Immuntherapien zur Verfügung. Da Chemotherapien neben der begrenzten Wirksamkeit mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sind und zielgerichtete Therapien nur für wenige Patienten im Anwendungsgebiet eine Therapieoption darstellen, besteht für den überwiegenden Teil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ein großer therapeutischer Bedarf für neue wirksame und nebenwirkungsarme Therapien.

Atezolizumab zeigte bei NSCLC-Patienten im Vergleich zur klassischen Chemotherapie deutlich verbesserte Gesamtüberlebensraten unabhängig von der Histologie, eine längere Ansprechdauer, eine Vermeidung chemotherapieassoziierter Symptome, eine Reduktion von Symptomen der Grunderkrankung und eine im Vergleich zur zVT Docetaxel bessere Lebensqualität bei einer gleichzeitig deutlich besseren Verträglichkeit.

Anders als bei den bislang verfügbaren Immuntherapien zeigt Atezolizumab zudem auch bei Patienten mit noch fehlender oder schwach ausgeprägter Aktivierung des Immunsystems gegenüber Krebszellen (PD-L1-Expression $\leq 1\%$) einen signifikanten Überlebensvorteil.

Zusammenfassend steht Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Atezolizumab erstmalig eine anti-PD-L1-Therapie als neue Behandlungsoption zur Verfügung, welche die Prognose ihrer Erkrankung verbessern kann.

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	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist 	9.558 (7.923-14.216)
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist 	1.166 (862-1.714)
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist	Erheblich	9.558 (7.923-14.216)
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, 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 1-12 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 1-12: 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	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist 	103.025,78 €	984.720.405 €(816.273.255 € 1.464.614.488 €)
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist 	103.025,78 €	120.128.059 €(88.808.222 € 176.586.187 €)
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.104.848.465 €(905.081.477 €1.641.200.675 €)

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: 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	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist	103.025,78 €	984.720.405 € (816.273.255 € 1.464.614.488 €)
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
984.720.405 €(816.273.255 €1.464.614.488 €)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist</i>					
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	23.973,40 €	229.137.757 € (189.941.248 € 340.805.854 €)
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Nivolumab	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	80.322,06 €	767.718.249 € (636.391.681 € 1.141.858.405 €)
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie außer bei vorwiegender plattenepithelialer Histologie	72.149,46 €	689.604.539 € (571.640.172 € 1.025.676.723 €)
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist</i>					
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	BSC	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	82.125,00 €	95.757.750 € (70.791.750 € 140.762.250 €)
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung BSC: Best-Supportive-Care, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, 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)

Dosierung und Art der Anwendung

Atezolizumab darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1.200 mg, die einmal 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.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. Eine versäumte geplante Dosis ist so schnell wie möglich nachzuholen. Das Anwendungsschema muss so angepasst werden, dass ein dreiwöchiges Intervall zwischen den Dosen eingehalten wird. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen.

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 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für fünf 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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung

Kühl lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, den Inhalt vor Licht zu schützen. Atezolizumab 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.