

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: 25.09.2017

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.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

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: Bewertungsrelevanten Ergebnisse aus IMvigor211 von Atezolizumab vs. Vinflunin (Datenschnitt: 13. März 2017).....	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

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
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
Carbo/Gem	Carboplatin/Gemcitabin
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Gesamtüberlebens (Duration of Response)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IC	Immunzellen (Immune Cell)
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	gegen(übergestellt) (versus)
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. David Traub
Position:	Head of Market Access
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D – 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 zugewiesen

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)

Grundsätzlich kann das Immunsystem des Menschen Tumorzellen aufgrund körperfremder Antigene erkennen und zielgerichtet eliminieren. Viele Tumore nutzen jedoch Mechanismen, um sich dieser Zerstörung durch das Immunsystem zu entziehen.

Einer dieser Mechanismen ist die Deaktivierung von T-Zellen über die Bindung des Liganden PD-L1 auf der Tumorzelle an den Rezeptor PD-1 auf der T-Zelle. Atezolizumab (Tecentriq®) ist der erste in Deutschland zugelassene monoklonale Antikörper gegen PD-L1, der die PD-L1-vermittelte Inaktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten blockieren und somit den o.g. Abwehrmechanismus der Tumorzellen verhindern kann.

Die therapeutischen Optionen beim fortgeschrittenen oder metastasierten UC sind derzeit äußerst unbefriedigend.

Kommt es nach einer Carbo/Gem (Cisplatin-ungeeignete Patienten) bzw. Cisplatin-basierten (Cisplatin-geeignete Patienten) systemischen Therapie des UC in der Erstlinie zu einer erneuten Progression der Erkrankung, so ist in der Zweitlinie nur Vinflunin für die Behandlung zugelassen sowie in Leitlinien empfohlen.

Der Unterschied zwischen den Wirkmechanismen klassischer Chemotherapien und Atezolizumab ist fundamental: Chemotherapien wirken auf alle lebens- bzw. teilungsfähigen Zellen, insbesondere auf sich schnell teilende Tumorzellen. Atezolizumab dagegen wirkt zielgerichtet. Es schaltet einen evasiven Mechanismus ab, mit dem sich die Tumorzelle der körpereigenen Abwehr entzieht. Atezolizumab verbessert das Gesamtüberleben bei

gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil. Damit liegt mit Atezolizumab erstmals eine für UC Patienten vielversprechende Therapiealternative zu klassischen Chemotherapien vor.

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 Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie [...].	21.09.2017	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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 [...] zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms [...] bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	21.09.2017
Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR Mutationen oder ALK positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.	21.09.2017

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	
C	Zweitlinientherapie des UC bei Patienten, mit Progression nach einer platinhaltigen Chemotherapie.	Die zVT ist die Chemotherapie mit Vinflunin.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Am 14.07.2014 und am 26.8.2016 fanden mit dem G-BA Beratungsgespräche zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (zVT) statt (G-BA Beratungsanforderungen 2014-B-039 und 2016-B-078). Die zVT wurde wie folgt bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit PD-L1-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie ist:

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin.

Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate):

- Vinflunin.

oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen).

Paclitaxel und Carboplatin besitzen keine Zulassung im geplanten Anwendungsgebiet von MPDL3280A“ (= Atezolizumab) „und kommen deshalb als zVT nicht in Frage.“

Roche schließt sich dieser Bestimmung der zVT an.

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 aus dem Vergleich von Atezolizumab zu Chemotherapie (Vinflunin, Docetaxel oder Paclitaxel) wurden insgesamt 931 Patienten in die bewertungsrelevante Studie IMvigor211 eingeschlossen. Für den Vergleich von Atezolizumab mit der zVT Vinflunin standen Daten von 502 auf Vinflunin stratifizierten Patienten zur Verfügung. Tabelle 1-8 fasst die bewertungsrelevanten Ergebnisse dieses Vergleichs zusammen.

Tabelle 1-8: Bewertungsrelevanten Ergebnisse aus IMvigor211 von Atezolizumab vs. Vinflunin (Datenschnitt: 13. März 2017)

Endpunkt	Atezolizumab (V) ¹ vs. Vinflunin (V) ¹ HR [95%-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Endpunktkategorie Mortalität²		
Gesamtüberleben	0,97 [0,78; 1,19] p=0,75	Nicht quantifizierbar ³
Endpunktkategorie Morbidität-Tumoransprechen²		
ORR ⁴	0,69 [0,45; 1,05] p=0,0862	Kein Zusatznutzen
DOR	0,43 [0,21; 0,87] p=0,0161	Beträchtlich
Gesamtüberleben von Patienten mit objektivem Ansprechen	0,25 [0,08; 0,79] p=0,0118	Erheblich
Endpunktkategorie Morbidität-Symptomatik² Instrument: EORTC QLQ-C30, Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (MID)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Atezolizumab (V)¹ vs. Vinflunin (V)¹ HR [95%-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Obstipation	0,73 [0,55; 0,96] p=0,0226	Gering
Fatigue	0,80 [0,64; 0,99994] p=0,0496	Kein Zusatznutzen
Übelkeit, Erbrechen	0,74 [0,56; 0,97] p=0,0307	Gering
Schlaflosigkeit	0,74 [0,56; 0,96] p=0,0256	Kein Zusatznutzen
Endpunktkategorie Verträglichkeit – signifikante Unterschiede⁵		
Patienten mit UE	0,54 [0,45; 0,65] p<0,0001	Beträchtlich
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥3	0,57 [0,45; 0,72] p<0,0001	Erheblich
Patienten mit UE vom CTCAE-Grad 4	0,30 [0,19; 0,47] p<0,0001	Erheblich
Patienten mit SUE	0,58 [0,45; 0,76] p<0,0001	Erheblich
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	0,45 [0,26; 0,76] p=0,0031	Erheblich
<u>UE mit einer Inzidenz von ≥5% in einem Studienarm und einem Unterschied ≥5% zwischen den Behandlungsgruppen</u>		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Anämie	0,46 [0,32; 0,66] p<0,0001	Beträchtlich
Febrile Neutropenie	0,04 [0,01; 0,31] p=0,0020	Erheblich
Neutropenie	0,02 [0; 0,12] p<0,0001	Erheblich
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Abdominalschmerz	0,39 [0,24; 0,64] p<0,0001	Beträchtlich
Obstipation	0,28 [0,21; 0,38] p<0,0001	Erheblich
Übelkeit	0,43 [0,31; 0,60]	Beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Atezolizumab (V)¹ vs. Vinflunin (V)¹ HR [95%-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
	p<0,0001	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Asthenie	0,64 [0,46; 0,90] p=0,0105	Gering
Schleimhautentzündung	0,28 [0,15; 0,55] p=0,0002	Erheblich
<i>Untersuchungen</i>		
Kreatinin im Blut erhöht	2,46 [1,04; 5,79] p=0,0401	Geringerer Nutzen
Neutrophilenzahl erniedrigt	Nicht bestimmbar ⁶	Erheblich
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		
Ausschlag	2,75 [1,35; 5,61] p=0,0053	Geringerer Nutzen
Pruritus	3,15 [1,51; 6,60] p=0,0023	Geringerer Nutzen
Alopezie	Nicht bestimmbar ⁶	Beträchtlich
<p>1 V = Vinflunin-stratifizierte Population</p> <p>2 Stratifizierte Analyse: Stratifikationsfaktoren: IC PD-L1 Status nach HistoGeneX/Lebermetastasen/Anzahl der Risikofaktoren</p> <p>3 Statistisch signifikanter Effekt Atezolizumabs gegenüber der Chemotherapie in der Gesamtpopulation: Atezolizumab Median [95%-KI] 8,6 Monate [7,8;9,6]; Chemotherapie-Arm Median [95%-KI] 8,0 Monate [7,2;8,6]; HR¹:0,85 [95%-KI: 0,73; 0,99]; p=0,0378</p> <p>4 Relatives Risiko</p> <p>5 Unstratifizierte Analyse</p> <p>6 Effektschätzer und KI nicht zu berechnen, da im Prüfarm unter Behandlung mit Atezolizumab keine Events aufgetreten sind.</p>		

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	
C	Zweitlinientherapie des UC bei Patienten, mit Progression nach einer platinhaltigen Chemotherapie.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in der Zweitlinientherapie des UC beruht auf der RCT IMvigor211 anhand patientenrelevanter Endpunkte im direkten Vergleich zur zVT Vinflunin. Für die Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich aufgrund der hohen qualitativen Ergebnissicherheit die Kategorie „Hinweis“. In Tabelle 1-8 wird das Ausmaß des Zusatznutzens für die genannten Endpunkte dargestellt.

Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beim Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben war in der Gesamtpopulation unter Atezolizumab mit 8,6 Monaten signifikant länger als unter der Chemotherapie mit Vinflunin oder Taxanen (8,0 Monate; HR 0,85 [95%-KI: 0,73; 0,99]; $p < 0,05$). In der Subgruppe der Vinflunin-stratifizierten Patienten lag die mediane Überlebenszeit unter Atezolizumab zum Zeitpunkt der Primäranalyse bei 9,2 Monaten gegenüber 8,3 Monaten unter Vinflunin. Daraus ergibt sich ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil für Atezolizumab. Diese Ergebnisse zeigen, dass Atezolizumab für Patienten bezüglich des Gesamtüberlebens einen klinisch relevanten Mehrwert bietet, der sich gegenüber dem gesamten Chemotherapiearm signifikant nachweisen lässt. Für diesen Vergleich ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, gegenüber der zVT Vinflunin ist der Zusatznutzen im Gesamtüberleben wegen der beschriebenen Unsicherheiten als nicht quantifizierbar einzustufen. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz in der stratifizierten Analyse gegenüber Vinflunin liegt die Wahrscheinlichkeit für die Aussagesicherheit bei einem „Anhaltspunkt“.

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Morbidität

In IMvigor211 war die DOR statistisch signifikant zugunsten von Atezolizumab erhöht und mit 15,9 Monaten annähernd doppelt so hoch wie unter Vinflunin (8,3 Monate). Die große Patientenrelevanz der verlängerten DOR bestätigt sich bei Untersuchung des Gesamtüberlebens unter den Patienten, die ein objektives Ansprechen auf die Behandlung gezeigt hatten: In der stratifizierten Analyse der 31 Responder unter Atezolizumab gegenüber den 40 Respondern unter Vinflunin fand sich ein erheblich verlängertes, signifikantes Gesamtüberleben (HR 0,25 [0,08; 0,79], p-Wert=0,0118), das einer Reduktion des Sterberisikos um 75% entspricht. Die 2-Jahres-Überlebensrate von über 80% unter Atezolizumab ist aus klinischer Sicht beeindruckend. Unter Vinflunin erreichte kein Patient dieses Ergebnis.

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergab bei Betrachtung der Skalen Fatigue, Obstipation, Schlaflosigkeit sowie Übelkeit/Erbrechen einen signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab, der aufgrund des HR bei schwerwiegenden Symptomen jeweils dem Ausmaß „gering“ entspricht. Das Kriterium „schwerwiegend“ war für die Obstipation und Übelkeit erfüllt. Hier fanden sich korrespondierende signifikante Unterschiede in den relevanten Verträglichkeitsendpunkten. In keiner Kategorie des EORTC QLQ-C30 fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten von Vinflunin.

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen bei der Verbesserung der Verträglichkeit

Erhebliche, signifikante Vorteile der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der zVT Vinflunin ergaben sich sowohl bei den schweren UE \geq Grad 3 als auch bei den lebensbedrohlichen UE Grad 4. Bei UE Grad 4 traten unter Vinflunin sogar annähernd drei Mal so viele Ereignisse auf wie unter der Therapie mit Atezolizumab. Ebenso zeigten sich signifikante Vorteile erheblichen Ausmaßes im Endpunkt „UE, die zum Behandlungsabbruch führten“. Ein erheblicher Zusatznutzen fand sich außerdem bei Patienten mit SUE sowie den patientenrelevanten, als schwerwiegend eingestuften UE febrile Neutropenie, Neutropenie, Schleimhautentzündung und Obstipation. Ein beträchtlicher Zusatznutzen fand sich bei den Gesamt-UE, der Anämie, dem Abdominalschmerz, der Übelkeit und der Alopezie. Ein geringer Zusatznutzen zeigte sich bei der Asthenie. Klassentypische Effekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrate wie Haarwurzeln, blutbildendes Knochenmark und Zellen des Gastrointestinaltrakts kommen demnach unter der Behandlung mit Atezolizumab äußerst selten vor. Bei den UE „Kreatinin im Blut erhöht“, „Ausschlag“ und „Pruritus“ fand sich jeweils ein geringerer Nutzen von Atezolizumab gegenüber Vinflunin. Es handelte sich dabei jedoch überwiegend um UE der Grade 1 und 2. Immunvermittelten Nebenwirkungen wurden sehr selten beobachtet und wegen der geringen Fallzahlen auf PT-Ebene nicht in den statistischen Vergleich eingeschlossen. Das sehr gute Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab entspricht den für eine Krebsimmuntherapie in dieser Indikation zu erwartenden Inzidenzen. In IMvigor211 traten keine neuen, bislang nicht bekannten, Nebenwirkungen zu Atezolizumab auf.

Zusammenfassend ergibt sich über alle Endpunkte hinweg aus den genannten Vorteilen ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation.

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 Zweitlinienbehandlung mit Atezolizumab sind Patienten mit einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinom mit Progression nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie.

Bei einer Inzidenz von ca. 5.900 Patienten mit metastasiertem UC/Tumorstadium pT4 pro Jahr kommen ca. 2.900 Patienten für eine Zweitlinienbehandlung nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie in Frage.

Die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern etwa dreimal so hoch wie bei Frauen und steigt mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an. Bei nur etwa 4% aller Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinom wird dieses im Rahmen der Erstdiagnose festgestellt. Bei allen übrigen Patienten handelt es sich um eine Progression aus früheren Krankheitsstadien, d.h. sie sind vorbehandelt, in der Regel mit einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie.

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 derzeit verfügbaren therapeutischen Optionen für die Zweitlinienbehandlung von Patienten mit UC sind sowohl bezüglich ihrer Wirksamkeit als auch ihrer Verträglichkeit unbefriedigend.

In den fortgeschrittenen Stadien und vor allem bei Vorliegen von Fernmetastasen stagnieren die 5-Jahres-Überlebensraten seit den 1970er Jahren überwiegend im einstelligen bzw. niedrigen zweistelligen Prozentbereich. Besonders im Hinblick auf die infauste Prognose besitzt die Verträglichkeit der palliativen Therapie einen sehr hohen Stellenwert. Entsprechend groß ist der therapeutische Bedarf. Die vorrangigen Ziele bei der Etablierung neuer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sind daher die Verlängerung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überlebenszeit sowie die Reduktion der Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse sowie dadurch ausgelöste prophylaktische, diagnostische und therapeutischer Maßnahmen zu verringern. Ein weiteres zentrales Ziel der palliativen Therapie ist, dass der Patient so lange wie möglich in der Lage bleibt, seinen gewohnten Alltagsroutinen nachzugehen und seine Lebensqualität zu erhalten.

Durch die Möglichkeit das Gesamtüberleben zu verbessern, bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit, besitzt Atezolizumab das Potenzial, beidem gerecht zu werden.

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)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Zweitlinientherapie des UC bei Patienten, mit Progression nach einer platinhaltigen Chemotherapie.	2.451
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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			
C	Zweitlinientherapie des UC bei Patienten, mit Progression nach einer platinhaltigen Chemotherapie.	GKV-Patienten mit lokal-fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC und Progress nach einer Erstlinienchemotherapie.	Beträchtlich Aussagesicherheit: Hinweis	2.451
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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		
C	Zweitlinientherapie des UC bei Patienten, mit Progression nach einer platinhaltigen Chemotherapie.	103.025,78 €	252.516.187 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
252.516.187 €

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
C	Zweitlinientherapie des UC bei Patienten, mit Progression nach einer platinhaltigen Chemotherapie.	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie.	103.025,78 €	252.516.187 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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
252.516.187 €

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				
C	Zweitlinientherapie des UC bei Patienten, mit Progression nach einer platinhaltigen Chemotherapie.	Vinflunin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie.	67.985,04 €	166.631.333 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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 Information 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.

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.

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.