

Atezolizumab (Erneute Nutzenbewertung § 13: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression \geq 5%, Erstlinie)

Beschluss vom: 16. März 2018
In Kraft getreten am: 16. März 2018
BANz AT 17.04.2018 B2

Beschluss vom: 2. August 2018
In Kraft getreten am: 2. August 2018
BANz AT 28.08.2018 B2

Beschluss vom: 20. Juni 2019
In Kraft getreten am: 20. Juni 2019
BANz AT 15.07.2019 B1

Beschluss vom: 15. April 2021
In Kraft getreten am: 15. April 2021
BANz AT 06.05.2021 B6

Beschluss vom: 6. April 2023
In Kraft getreten am: 6. April 2023
BANz AT 17.05.2023 B

gültig bis: unbefristet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juli 2018):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)

- 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.

Hinweis:

Der Beschluss vom 20. Juni 2019 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in der Teilpopulation: a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression \geq 5 % aufweisen (Erstlinie).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression \geq 5 % aufweisen (Erstlinie)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinie)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- a) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)
- Vinflunin
- b) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate)
- Vinflunin
- oder
- Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vinflunin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Ergebnisse der Studie IMvigor211¹:

Endpunktkategorie Endpunkt		Atezolizumab		Vinflunin	Atezolizumab vs. Vinflunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
Mortalität					

¹ Daten aus der IQWiG-Dossierbewertung (A17-52); Ergebnisse zum Endpunkt PFS aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Endpunktkategorie Endpunkt		Atezolizumab		Vinflunin	Atezolizumab vs. Vinflunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
Gesamtüberleben (13.03.2017)	252	9,2 [7,9; 10,4] 178 (70,6)	250	8,3 [6,9; 9,6] 184 (73,6)	0,97 [0,78; 1,19]; 0,752
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
PFS (13.03.2017)	252	2,1 [2,1; 2,2] 220 (87,3)	250	4,1 [3,7; 4,3] 218 (87,2)	1,19 [0,98; 1,44]; 0,0782
EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung ^d)					
Fatigue	238	1,4 [0,9; 1,5] 172 (72,3)	230	1,0 [0,8; 1,4] 166 (72,2)	0,80 [0,64; 1,00]; 0,049
Übelkeit und Erbrechen	238	5,5 [3,0; 7,6] 111 (46,6)	230	2,8 [2,1; 3,7] 111 (48,3)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,031
Schmerzen	238	2,1 [1,5; 2,5] 151 (63,4)	230	1,8 [1,4; 2,4] 132 (57,4)	0,98 [0,76; 1,25]; 0,848
Dyspnoe	237	3,5 [2,8; 5,8] 119 (50,2)	229	3,7 [2,3; 6,0] 102 (44,5)	0,96 [0,73; 1,27]; 0,774
Schlaflosigkeit	238	3,7 [3,2; 6,4] 115 (48,3)	230	2,8 [2,0; 4,0] 117 (50,9)	0,74 [0,56; 0,96]; 0,026
Appetitminderung	237	2,1 [1,5; 4,2] 132 (55,7)	230	1,9 [1,4; 3,0] 121 (52,6)	0,99 [0,76; 1,28]; 0,924
Obstipation	238	4,2 [3,0; 5,6] 113 (47,5)	228	1,9 [1,4; 3,7] 112 (49,1)	0,73 [0,55; 0,96]; 0,023
Diarrhö	238	6,2 [4,2; 8,4] 98 (41,2)	228	4,9 [3,7; 14,8] 87 (38,2)	0,87 [0,65; 1,18]; 0,375
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung ^d)					
Globaler Gesundheitsstatus	236	2,2 [1,5; 2,9] 148 (62,7)	229	1,8 [1,5; 2,3] 130 (56,8)	0,92 [0,71; 1,18]; 0,503
Körperliche Funktion	238	2,1 [1,5; 2,3] 152 (63,9)	230	1,7 [1,4; 2,3] 132 (57,4)	0,95 [0,75; 1,22]; 0,699
Rollenfunktion	238	1,8 [1,4; 2,2] 152 (63,9)	229	1,4 [1,3; 1,6] 146 (63,8)	0,85 [0,67; 1,08]; 0,180

Endpunktkategorie Endpunkt		Atezolizumab		Vinflunin	Atezolizumab vs. Vinflunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
Emotionale Funktion	238	4,6 [3,1; 7,7] 115 (48,3)	229	4,2 [2,9; 5,8] 98 (42,8)	0,90 [0,68; 1,20]; 0,484
Kognitive Funktion	238	2,8 [2,2; 3,5] 124 (52,1)	229	2,3 [1,7; 3,1] 118 (51,5)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,352
Soziale Funktion	238	2,2 [1,7; 2,8] 143 (60,1)	229	1,4 [1,4; 1,8] 135 (59,0)	0,81 [0,64; 1,04]; 0,100
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	247	k. A. 235 (95,1)	242	k. A. 238 (98,3)	–
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	247	k. A. 141 (57,1)	242	k. A. 164 (67,8)	0,57 [0,45; 0,72]; < 0,001 ^e
SUE	247	k. A. 102 (41,3)	242	k. A. 130 (53,7)	0,58 [0,45; 0,76]; < 0,001 ^e
Abbruch wegen UE	247	22 (8,9)	242	38 (15,7)	RR: 0,57 [0,35; 0,93]; 0,024 ^f
spezifische UE					
immunvermittelte UE ^g	Keine verwertbaren Daten vorhanden ^h				
immunvermittelte SUE ^g	Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^h				
immunvermittelte schwere UE ^g (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	14 (5,7) ⁱ	242	1 (0,4)	RR: 13,72 [1,82; 103,50]; < 0,001 ^f
Obstipation (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	k. A. 2 (0,8)	242	k. A. 21 (8,7)	0,09 [0,02; 0,38]; 0,001 ^e
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	0 (0)	242	38 (15,7) ⁱ	RR: 0,01 [0,00; 0,21]; < 0,001 ^f
febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	k. A. 1 (0,4)	242	k. A. 21 (8,7) ⁱ	0,04 [0,01; 0,32]; 0,002 ^e
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)	247	10 (4,0)	242	1 (0,4)	RR: 9,80 [1,26; 75,95]; 0,007 ^f
Pneumonitis (SUE)	247	4 (1,6)	242	0 (0)	RR: – ^j 0,048 ^f

Endpunktkategorie Endpunkt		Atezolizumab		Vinflunin	Atezolizumab vs. Vinflunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
Schleimhautent-zündung	247	k. A. 12 (4,9)	242	k. A. 35 (14,5)	0,28 [0,15; 0,55]; < 0,001 ^e

a: berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode
b: sofern nicht anders angegeben, berechnet per Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Status, Vorhandensein von Lebermetastasen und Anzahl an Risikofaktoren
c: stratifizierter log-Rank Test
d: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert
e: berechnet per unstratifiziertem Cox-Modell
f: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)
g: definiert als UE, die zur Kontrolle den Einsatz von Kortikosteroiden erforderte und keine klare Ätiologie aufwies
h: Operationalisierung der Gesamtraten der immunvermittelten UE ist ungeeignet. Angaben zu immunvermittelten SUE fehlen.
i: eigene Berechnung
j: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

ca. 800 bis 1 400 Patienten

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

ca. 1 500 bis 1 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Mai 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinie)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	75.234,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
patientenindividuell unterschiedlich	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Atezolizumab	101 818,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
1. <u>Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)</u>	
patientenindividuell unterschiedlich	
2. <u>Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie</u>	
Vinflunin	66 446,20 €
Cisplatin-Monotherapie ² (Dosierungsschema 1)	928,07 € - 3 173,05 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	127,06 € - 413,74 €
Gesamt	1 055,13 € - 3 586,79 €
Cisplatin-Monotherapie ² (Dosierungsschema 2)	2 851,55 € - 3 728,95 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	635,31 € - 1 294,34 €
Gesamt	3 486,86 € - 5 023,29 €
Cisplatin + Gemcitabin ²	6 914,70 € (Cisplatin: 1 498,38 €, Gemcitabin: 5 416,32 €)
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	245,49 € - 316,39 €
Gesamt	7 160,19 € - 7 231,09 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<i>Art der Leistung:</i>					
<i>a = Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</i>					
<i>b = Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung</i>					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	a	71 €	1	17	1 207 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1. <u>Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)</u>					
patientenindividuell unterschiedlich					
2. <u>Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie</u>					
Vinflunin	b	81 €	1	17	1 377 €

² Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie kommt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patienten mit Rezidiv nach frühestens 6 - 12 Monaten in Frage.

Cisplatin-Monotherapie	b	81 €	1 - 5	13 - 85	1 053 € - 6 885 €
<i>Cisplatin + Gemcitabin</i>					
Cisplatin	b	81 €	1	13	1053 €
Gemcitabin	b	81 €	3	39	3 159 €