

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Atezolizumab (Tecentriq®)*

Roche Pharma AG

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 20.09.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B, finale Datenanalyse vom 30. April 2022.....	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B, Finale Analyse vom 30. April 2022 .....	23
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of objective response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
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 Module 13
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage (Extensive-stage small cell lung cancer)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular carcinoma)
IC	Immunzellen (Immune cells)
ICD-10-GM	International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification
ID	Identifizierungszeichen
INV	Prüfarzt (Investigator)
IxRS	Interactive Web/Voice Response System
MID	Minimal important difference
NCI CTCAE	National Cancer Institut Common Terminology Criteria for Adverse Events

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-L1	Programmed death ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Tumorzellen (Tumour cells)
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom (Triple-negative breast cancer)
UC	Urothelkarzinom (Urothelial carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
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.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

### 1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Pharma AG
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Registration GmbH
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Atezolizumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Tecentriq®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01FF05</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>42644</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>11306050 (1 200 mg/20 ml)</b> <b>14239957 (840 mg/14 ml)</b> <b>18106584 (1 875 mg/15 ml)</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C34</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I102593, I102594, I102595, I104492, I104855, I104907, I105741, I105742, I105743, I105744, I105745, I105746, I105747, I106680, I109558, I110813, I111139, I111154, I111155, I116362, I116363, I116421, I116422, I116690, I116693, I127385, I16099, I16101, I17811, I17813, I22628, I22630, I24288, I24593, I24594, I24595, I25479, I25480, I30009, I30011, I30012, I30013, I30014, I30015, I30019, I30020, I30021, I30023, I30024, I30025, I67012, I30022, I116392, I17812, I67014, I74251, I74254, I74342, I84703, I84952</b>
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD- 10-GM: International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification; ID: Identifizierungszeichen; PZN: Pharmazentralnummer	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p><u>Fortgeschrittenes NSCLC</u></p> <p>Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1:</p> <p>Die folgenden Auswahlkriterien definieren Patienten, die ungeeignet für eine platinbasierte Chemotherapie und in dem Anwendungsgebiet eingeschlossen sind: Patienten im Alter von &gt; 80 Jahren oder mit einem ECOG-Performance-Status (PS) von 3 oder Patienten mit einem ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder ältere Patienten (≥70 Jahre) in Kombination mit relevanten Komorbiditäten. Relevante Komorbiditäten sind Herzerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Erkrankungen der Lunge, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes eine Kontraindikation für eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie sind.</p>	26.08.2024	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.            ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC)</u> Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder</li> <li>• die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, <b>und deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq</math> 5% aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).</b></li> </ul>	21.09.2017 Einschränkung des AWG (fett markiert): <b>02.07.2018</b>
<u>Fortgeschrittenes NSCLC</u> Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	21.09.2017
<u>Fortgeschrittenes NSCLC</u> Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).	05.03.2019

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p><u>Triple-negatives Mammakarzinom (<i>triple-negative breast cancer, TNBC</i>)</u></p> <p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 1</math> % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p>	26.08.2019
<p><u>Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>small cell lung cancer, SCLC</i>)</u></p> <p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des SCLC im fortgeschrittenen Stadium (<i>extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC</i>) (siehe Abschnitt 5.1).</p>	03.09.2019
<p><u>Fortgeschrittenes NSCLC</u></p> <p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>	03.09.2019
<p><u>Hepatozelluläres Karzinom (<i>hepatocellular carcinoma, HCC</i>)</u></p> <p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>	27.10.2020
<p><u>Fortgeschrittenes NSCLC</u></p> <p>Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 50</math> % der TC oder <math>\geq 10</math> % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (<i>immune cells, IC</i>) aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>	30.04.2021

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p><u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer, NSCLC</i>) im Frühstadium</u></p> <p>Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf <math>\geq 50</math> % der Tumorzellen (<i>tumour cells, TC</i>) aufweisen und kein EGFR(<i>epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor</i>)-mutiertes oder ALK(<i>anaplastische-Lymphomkinase</i>)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).</p>	07.06.2022
<p>ALK: Anaplastische-Lymphomkinase; AWG: Anwendungsgebiet; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium extensive Stage; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; IC: Immunzellen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TC: Tumorzellen; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; UC: Urothelkarzinom</p>	

### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	<u>Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math> der TC:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab als Monotherapie</li> <li>oder</li> <li>• Cemiplimab als Monotherapie</li> </ul> <u>Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>&lt; 50\%</math> der TC:</u> Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TC: Tumorzellen		

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

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) hat am 24. Februar 2023 mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2022-B-311).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende ZVT bestimmt:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab Monotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie
- oder
- Cemiplimab als Monotherapie

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $<$  50 % auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab Monotherapie:

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin.

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT. Der Ausschluss von Patienten mit Epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor, EGFR)-Mutation oder Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Translokation findet sich im Abschnitt 5.1. Zudem wurden mit der Zulassung die Auswahlkriterien für eine Platin-Uneignung in Abschnitt 5.1 der Fachinformation genauer definiert. Für die Wahl der ZVT hat dies aus Roche-Sicht keinen Einfluss.

### 1.5. Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Studie IPSOS ist eine Phase III-Studie, die Atezolizumab mit einer Monochemotherapie (Vinorelbin oder Gemcitabin nach Prüfarztwahl) bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer, NSCLC) in der Erstlinie untersucht. Es konnten nur Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder höherem Alter entweder in Kombination mit erheblichen Komorbiditäten oder aufgrund von Kontraindikationen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie, eingeschlossen werden. Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation waren von der Studie ausgeschlossen.

Im Verlauf des Zulassungsverfahrens kam es zu einer genaueren Definition von Platin-Uneignung, welche unter Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert ist:

- Alter > 80 Jahre oder
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 3 oder
- ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder
- Alter  $\geq$  70 Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der IPSOS Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Die Zulassungspopulation wird im Dossier gemäß ZVT-Bestimmung in Patienten mit PD-L1-Expression der Tumorzellen (Tumor cells, TC)  $\geq$  50 % und  $<$  50 % unterteilt. Da für die Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % der TC (Zulassungspopulation A) keine Studie für einen indirekten Vergleich identifiziert wurde, ist für diese Patienten kein



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen ableitbar. Roche sieht jedoch einen patientenrelevanten Nutzen auch für diese Population.

Für Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC (Zulassungspopulation B) reduziert Atezolizumab das Sterberisiko signifikant um 24 % gegenüber der Monochemotherapie. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 23,9 % im Atezolizumab-Arm und bei 10,7 % im Chemotherapie-Arm.

Die objektive Ansprechrate (Objective response rate, ORR) war im Atezolizumab-Arm mit 18,9 % deutlich höher als im Chemotherapie-Arm (10,8 %). Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of response, DOR) war mit 13,7 Monaten unter Atezolizumab deutlich länger als unter Monochemotherapie mit 8,2 Monaten.

Im European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) Fragebogen zeigten sich Vorteile für „Diarrhö“ und für „Verstopfung“ sowie für den globalen Gesundheitsstatus und die emotionale Funktion. Die Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13) ergaben beim behandlungsbedingten Symptom Alopezie einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich zur Monochemotherapie.

In dem zu bewertenden multimorbiden und fragilen Patientenkollektiv ist neben der Wirksamkeit insbesondere das Verträglichkeitsprofil von hoher Relevanz für die Therapieentscheidung. Hier zeigte Atezolizumab ein deutlich besseres Verträglichkeitsprofil als die Monochemotherapie.

Die unter Atezolizumab aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) entsprachen auch im hier untersuchten fragilen Patientenkollektiv dessen bekanntem Sicherheitsprofil, ohne neue oder therapielimitierende Sicherheitssignale. Zusätzlich war die Mehrzahl der aufgetretenen UE im Laufe der Studie reversibel. Insbesondere hinsichtlich des Auftretens eines schweren UE zeigte sich ein klinisch hoch relevanter, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B, finale Datenanalyse vom 30. April 2022

IPSOS Dimension/ Endpunkt	Atezolizumab n/N (%)	Vinorelbin oder Gemcitabin n/N (%)	Atezolizumab vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert
<b>Mortalität</b>			
OS	197/229 (86,0) Median in Mon. [95 %-KI] <sup>a</sup> : 10,2 [8,5; 12,0]	102/115 (88,7) Median in Mon. [95 %-KI] <sup>a</sup> : 8,0 [5,8; 10,9]	HR <sup>a</sup> : 0,76 [0,59; 0,97]; <b>p<sup>b</sup> = 0,0253</b>
2 Jahres OS	51/229 (22,3) OS-Rate [95 %-KI] 23,9 [18,3; 29,6]	11/115 (9,6) OS-Rate [95 %-KI] 10,7 [4,7; 16,6]	Rate Ratio: 0,45 [0,41; 0,49]; <b>p<sup>c</sup> &lt; 0,00001</b>
<b>Morbidität</b>			
INV-PFS	216/229 (94,3) Median in Mon. [95 %-KI] <sup>a</sup> : 4,2 [3,3; 5,5]	104/115 (90,4) Median in Mon. [95 %-KI] <sup>a</sup> : 4,2 [3,0; 5,7]	HR <sup>a</sup> : 0,86 [0,68; 1,10]; <b>p<sup>b</sup> = 0,2223</b>
INV-ORR (bestätigt)	36/190 (18,9)	11/102 (10,8)	RR <sup>d</sup> : 1,72 [0,92; 3,22]; <b>p<sup>e</sup> = 0,0896</b>
INV-DOR (bestätigt)	30/36 (83,3) Median in Mon. [95 %-KI] <sup>a</sup> : 13,7 [5,8; 20,3]	11/11 (100) Median in Mon. [95 %-KI] <sup>a</sup> : 8,2 [4,8; 11,6]	HR <sup>a</sup> : 0,43 [0,19; 0,95]; <b>p<sup>b</sup> = 0,0326</b>
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30<sup>f,g</sup></i>			
Verstopfung	57/229 (24,9)	34/115 (29,6)	HR <sup>a</sup> : 0,61 [0,39; 0,95] <b>0,0284</b>
Diarrhö	38/229 (16,6)	28/115 (24,3)	HR <sup>a</sup> : 0,51 [0,31; 0,85] <b>0,0081</b>
Für alle weiteren Items des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.			
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13<sup>g</sup></i>			
Alopezie	33/229 (14,4)	32/115 (27,8)	HR <sup>a</sup> : 0,39 [0,23; 0,65] <b>0,0002</b>
Für alle weiteren Items des EORTC QLQ-LC13 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.			
<i>Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS<sup>h</sup></i>			
EQ-5D VAS	66/229 (28,8)	24/115 (20,9)	HR <sup>a</sup> : 0,96 [0,59; 1,56] 0,8793

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IPSOS Dimension/ Endpunkt	Atezolizumab n/N (%)	Vinorelbin oder Gemcitabin n/N (%)	Atezolizumab vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30<sup>s</sup></i>			
Emotionale Funktion	63/229 (27,5)	36/115 (31,3)	HR <sup>a</sup> : 0,60 [0,39; 0,93] <b>0,0193</b>
Für alle weiteren Items des EORTC QLQ C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.			
<b>Verträglichkeit</b>			
Patienten mit UE	212/228 (93,0)	111/113 (98,2)	HR <sup>i</sup> : 0,52 [0,41; 0,67] <b>&lt; 0,0001</b>
Patienten mit UE ≥ Grad 3	135/228 (59,2)	70/113 (61,9)	HR <sup>i</sup> : 0,66 [0,49; 0,89] <b>0,0064</b>
<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	120/228 (52,6)	59/113 (52,2)	HR <sup>i</sup> : 0,70 [0,51; 0,97] <b>0,0317</b>
<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	24/228 (10,5)	13/113 (11,5)	HR <sup>i</sup> : 0,60 [0,30; 1,23] 0,1603
<i>Patienten mit UE Grad 5</i>	32/228 (10,4)	10/113 (8,8)	HR <sup>i</sup> : 0,96 [0,45; 2,02] 0,9081
Patienten mit SUE	119/228 (52,2)	44/113 (38,9)	HR <sup>i</sup> : 1,11 [0,78; 1,58] 0,5604
Patienten mit Therapie-abbruch aufgrund UE	34/228 (14,9)	17/113 (15,0)	HR <sup>i</sup> : 0,59 [0,32; 1,09] 0,0893
Patienten mit AESI Die aufgetretenen AESI waren bekannt und größtenteils mild bis moderat, gut behandelbar und reversibel, und es wurden keine neuen therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet.			
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach nach Tumorphistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS)			
b: Log-Rank-Test			
c: z-Test			
d: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARR). Stratifiziert (RR, ARR) bzw. adjustiert (OR) nach Tumorphistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS)			
e: Wald-Test			
f: Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wurde nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.			
g: Validierte MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung			
h: Validierte MID: 15 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung			
i: Unstratifizierte Analyse			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>IPSOS Dimension/ Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab n/N (%)</b>	<b>Vinorelbin oder Gemcitabin n/N (%)</b>	<b>Atezolizumab vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ARR: Absolute Risikoreduktion; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; 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 Module 13; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale; INV: Prüfarzt; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; MID: Minimal important difference; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht<sup>b</sup></b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>	
A	<p>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Zulassungspopulation A): Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 50</math> % der TC</u></li> <li>• <u>Zulassungspopulation B): Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>&lt; 50</math> % der TC</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aus methodischen Gründen nicht beurteilbar</li> <li>• Ja</li> </ul>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TC: Tumorzellen</p>		

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinie, die für eine platinbasierte Therapie aufgrund Ihres schlechten Allgemeinzustands, hohen Alters und/oder vielen relevanten Komorbiditäten ungeeignet sind und dennoch eine Behandlung benötigen und wünschen, haben derzeit nur sehr eingeschränkte Therapieoptionen. Diese fragilen Patienten haben eine sehr schlechte Prognose. Zudem ist die Evidenzlage für die Patienten gering, da sie in der Regel aus klinischen Studien ausgeschlossen sind. Auch das Nebenwirkungsprofil ist bei dieser Patientenpopulation ein entscheidendes Kriterium für die Wahl einer geeigneten Therapie. Für diese Patienten ist die Wahrscheinlichkeit, keine Behandlung zu erhalten fast doppelt so hoch wie bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Bislang stehen insbesondere für das Patientenkollektiv mit einer PD-L1-Expression (TC) von < 50 % nur Monochemotherapien zur Verfügung.

Mit der Zulassungserweiterung von Atezolizumab bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind (vgl. Abschnitt 4.1 und 5.1 der Fachinformation), steht nun erstmals eine Krebsimmuntherapie zur Verfügung.

Gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA entspricht die Studie IPSOS der Evidenzstufe Ib. Sie erlaubt insgesamt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Atezolizumab ableiten.

Für die Zulassungspopulation A konnte keine geeignete Studie gegenüber der ZVT identifiziert werden, deshalb wird wie oben beschrieben auf die Darstellung der Ergebnisse für diese Teilpopulation der Studie verzichtet. Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurde zur Beantwortung der Fragestellung zur Zulassungspopulation B die offene, kontrollierte, randomisierte und multizentrisch internationale Phase III-Zulassungsstudie IPSOS, in welcher Atezolizumab mit einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin nach Wahl des Prüfarztes verglichen wird, herangezogen.

In der Studie IPSOS zeigte sich bei Patienten der Zulassungspopulation B ein Vorteil für das Gesamtüberleben. Unter Atezolizumab wurde das Risiko zu versterben im Vergleich zur ZVT um 24 % reduziert und die mediane Überlebenszeit um 2,2 Monate erhöht. Dieser Trend setzte sich auch im zweiten Behandlungsjahr fort mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 23,9 % unter Atezolizumab im Vergleich zu 10,7 % unter Monochemotherapie.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der Besonderheiten des betrachteten Patientenkollektivs wird für den Endpunkt **Gesamtüberleben** ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen beansprucht.

Ein weiterer patientenrelevanter Vorteil zeigte sich auch im Bereich der Morbidität mit einer höheren ORR und einem signifikant längeren objektiven Ansprechen auf die Therapie mit Atezolizumab, die im Vergleich zur Monochemotherapie nahezu verdoppelt wurde. Dies wird durch signifikante Vorteile für die Symptomatik innerhalb des EORTC QLQ-C30 Fragebogens für „Diarrhö“ und „Verstopfung“, sowie beim behandlungsbedingten Symptom Alopezie innerhalb des EORTC QLQ-LC13 unterstrichen.

Für die Endpunkte zur **Morbidität** wird daher insgesamt ein **Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen beansprucht.

Ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt im Bereich Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich innerhalb der emotionalen Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 mit einer Risikoreduktion von 40 % gegenüber der Monochemotherapie.

Basierend auf den direkt von Patienten berichteten Veränderungen für die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wird insgesamt ein **Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen beansprucht.

Die Verträglichkeit der Therapie mit Atezolizumab ist insbesondere in Anbetracht der palliativen Therapiesituation bei multimorbiden Patienten ein entscheidendes Auswahlkriterium

Die beobachteten UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. In dieser Studie wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet.

Für die Zulassungspopulation B zeigte sich eine Risikoreduktion von 48 % hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines UE jeglichen Grades und einer Risikoreduktion von 34 % hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (National Cancer Institut Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]-Grad 3-5) unter der Therapie mit Atezolizumab gegenüber der Monochemotherapie. Zudem waren auf System Organ Class/Preferred Term (SOC-/PT)-Ebene für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) alle signifikanten Unterschiede zugunsten von Atezolizumab. Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse event of special interest, AESI) waren zum Großteil von milder bis moderater Ausprägung und stellten zudem eine bekannte sowie mit Kortikosteroiden gut behandelbare Gruppe immunvermittelter Ereignisse dar.

Gerade das Ausbleiben neuer Sicherheitssignale auch bei fragilen, multimorbiden, nicht für eine Platintherapie als geeignet eingestuften Patienten, verdeutlicht ein gutes und verträglicheres Sicherheitsprofil von Atezolizumab. Damit stellt die Therapie mit Atezolizumab eine besser verträgliche Alternative zur bisherigen Monochemotherapie dar.

Für den Endpunkt **Verträglichkeit** wird insgesamt ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen beansprucht.

**In der Gesamtschau zeigt sich für Atezolizumab ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit bedeutsamen patientenrelevanten Vorteilen in allen vier Dimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B, Finale Analyse vom 30. April 2022

Endpunkt	Atezolizumab vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab	
<b>Mortalität</b>			
<u>Gesamtüberleben</u>	HR <sup>a</sup> : 0,76 [0,59; 0,97]; <b>p<sup>b</sup> = 0,0253</b>	Hinweis auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b>	
<u>2 Jahres-Überleben</u>	Rate Ratio: 0,45 [0,41; 0,49]; <b>p<sup>c</sup> &lt; 0,00001</b>		
Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos um 24 % unter einer Therapie mit Atezolizumab im Vergleich mit Monochemotherapie. Dieser Trend setzte sich auch im zweiten Behandlungsjahr fort.			
<b>Morbidität</b>			
<u>Tumoransprechen (bestätigt)</u>			
INV-ORR	RR <sup>d</sup> : 1,72 [0,92; 3,22]; <b>p<sup>e</sup> = 0,0896</b>	Hinweis auf einen <b>geringen Zusatznutzen</b>	
INV-DOR	HR <sup>a</sup> : 0,43 [0,19; 0,95]; <b>p<sup>b</sup> = 0,0326</b>		
Die ORR zeigte im Atezolizumab-Arm einen höheren Anteil an Patienten mit einem objektiven Ansprechen als im Chemotherapie-Arm. Bei der DOR zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion um 57 % unter einer Therapie mit Atezolizumab. Das mediane PFS war mit 4,2 Monate im Atezolizumab-Arm und im Chemotherapie-Arm vergleichbar			
<u>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30<sup>f,g</sup></u>			
Verstopfung	HR <sup>a</sup> : 0,61 [0,39; 0,95] <b>0,0284</b>		
Diarrhö	HR <sup>a</sup> : 0,51 [0,31; 0,85] <b>0,0081</b>		
Insgesamt zeigte die Auswertung vom EORTC QLQ-C30 einen signifikanten Vorteil zugunsten Atezolizumab gegenüber einer Monochemotherapie bei den Symptomen Verstopfung und Diarrhö. Für alle weiteren Items des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.			
<u>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13<sup>g</sup></u>			
Alopezie	HR <sup>a</sup> : 0,39 [0,23; 0,65] <b>0,0002</b>		
Insgesamt zeigte die Auswertung vom EORTC QLQ-LC13 einen signifikanten Vorteil zugunsten Atezolizumab gegenüber einer Monochemotherapie bei Alopezie. Für alle weiteren Items des EORTC QLQ-LC13 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.			



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab
<b>Atezolizumab vs. Chemotherapie</b>	
<b>Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QOL-C30<sup>g</sup></i>	
Emotionale Funktion	HR <sup>a</sup> : 0,60 [0,39; 0,93] <b>0,0193</b>
Insgesamt führte die Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich mit Monochemotherapie zu einem längeren Erhalt einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Bereich emotionaler Funktion.	
<b>Verträglichkeit</b>	
Patienten mit UE	HR <sup>h</sup> : 0,52 [0,41; 0,67] <b>&lt; 0,0001</b>
Patienten mit UE ≥ Grad 3	HR <sup>h</sup> : 0,66 [0,49; 0,89] <b>0,0064</b>
Patienten mit UE Grad 3	HR <sup>h</sup> : 0,70 [0,51; 0,97] <b>0,0317</b>
Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Patienten mit UE Grad 4, UE Grad 5, SUE oder Behandlungsabbruch aufgrund von UE.	
Die aufgetretenen AESI waren mild bis moderat, gut behandelbar und reversibel, und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.	
Insgesamt zeigte sich unter der Therapie mit Atezolizumab im Vergleich mit Monochemotherapie ein für die Patienten günstigeres Nebenwirkungsprofil.	
<b>Zusatznutzen insgesamt</b>	
<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	
<p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS)</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: z-Test</p> <p>d: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARR). Stratifiziert (RR, ARR) bzw. adjustiert (OR) nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS)</p> <p>e: Wald-Test</p> <p>f: Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wurde nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.</p> <p>g: Validierte MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung</p> <p>h: Unstratifizierte Analyse</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab vs. Chemotherapie</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab</b>
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ARR: Absolute Risikoreduktion; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; 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 Module 13; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale; INV: Prüfarzt; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; MID: Minimal important difference; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

## 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 die Atezolizumab-Monotherapie zur Erstlinienbehandlung umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, nicht für eine operative oder definitive Radiochemotherapie in Frage kommen und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben.

Gemäß Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Dossier somit auf NSCLC-Patienten, die sich im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB, nicht für eine multimodale Therapie geeignet oder metastasierten Stadium der Erkrankung (Stadium IV)) befinden, als Platin-ungeeignet angesehen werden und in diesem Stadium noch nicht systemisch vorbehandelt sind. Für diese Patienten besteht keine Indikation zur kurativen Resektion, Radiation oder Radiochemotherapie mehr, sondern alle Patienten werden mit palliativer Zielsetzung behandelt. Die Fachinformation erläutert die Uneignung für eine platinbasierte Chemotherapie wie folgt: Patienten im Alter von > 80 Jahren oder mit einem ECOG-PS von 3 oder Patienten mit einem ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder ältere Patienten ( $\geq 70$  Jahre) in Kombination mit relevanten Komorbiditäten. Relevante Komorbiditäten sind Herzerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Erkrankungen der Lunge, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes eine Kontraindikation für eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie sind.

Diese Patienten haben eine besonders schlechte Prognose. Zudem ist die Evidenzlage für diese Patienten gering, da sie in der Regel aus klinischen Studien ausgeschlossen sind. Sie sind zusätzlich durch ihre limitierten Behandlungsmöglichkeiten eingeschränkt, da fast alle Optionen (Kombinationstherapien, Taxane) aufgrund der zu erwartenden Toxizität als Therapieoption ausscheiden. Für diese Patienten ist die Wahrscheinlichkeit, keine Behandlung zu erhalten fast doppelt so hoch wie bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Für Patienten im Anwendungsgebiet (AWG) ist keine kurative Therapie mehr möglich. Trotz kontinuierlicher Verbesserungen der systemischen Erstlinientherapie versterben die Patienten im Anwendungsgebiet weiter an ihrer Lungenkrebserkrankung. Des Weiteren sind die Patienten aufgrund der Uneignung für eine platinbasierte Therapie deutlich in Ihren Therapieoptionen eingeschränkt. Für Patienten im Anwendungsgebiet mit PD-L1-Expressionsstatus  $\geq 50\%$  der TC stehen Krebsimmunmonotherapien als zugelassene Therapiemöglichkeiten heute bereits zur Verfügung. Für Patienten mit einer niedrigen oder fehlenden PD-L1-Expression (PD-L1  $< 50\%$ ), die für eine platinbasierte Kombinationstherapie ungeeignet sind, steht gemäß Leitlinie nur eine Monotherapie mit einem Drittgenerationschemotherapeutikum, z.B. Vinorelbin oder Gemcitabin, zur Verfügung. Die Monochemotherapie ist im Vergleich zu einer platinhaltigen Chemotherapie Dublette zwar besser verträglich, aber weniger wirksam als diese. Somit besteht insbesondere in diesem Kollektiv nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf.

Mit Atezolizumab steht nun erstmals eine Krebsimmuntherapie für Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $< 50\%$ , die als ungeeignet für eine platinbasierte Therapie eingeschätzt werden, als palliative Erstlinientherapie zur Verfügung. Atezolizumab ist im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin im Gesamtüberleben, bei der Symptomatik und bei der Verträglichkeit überlegen und leistet damit einen wichtigen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für dieses multimorbide und fragile Patientenkollektiv.

Die Ergebnisse der IPSOS-Studie, die der Zulassung zugrunde liegt, zeigt, dass Patienten unabhängig von ihrem PD-L1-Status von einer Monotherapie mit Atezolizumab bei Platin-Uneignung profitieren können. Dies hat bereits vor Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zur Empfehlung in den S3-Leitlinien mit dem Hinweis auf Off-Label-Use geführt: NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom oder Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2-3 oder älteren Patienten  $\geq 70$  Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math> der TC</li> <li>• Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>&lt; 50\%</math> der TC</li> </ul>	1.138 – 4.790 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 304 – 1.344</li> <li>• 834 – 3.446</li> </ul>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TC: Tumorzellen		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ , die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinien-Behandlung	Patientenrelevanter Nutzen, der aus methodischen Gründen nicht (abschließend) beurteilbar ist	304 – 1.344
		Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression $< 50\%$ , die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinien-Behandlung	Beträchtlich	834 – 3.446
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	67.767,78 € - 69.507,78 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ , die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	85.808,10 €
		Pembrolizumab		91.791,96 €
		Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression $< 50\%$ , die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	12.708,75 € - 29.276,74 €
		Gemcitabin		11.086,81 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1</p>				



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tecentriq® beträgt entweder 840 mg, einmal alle zwei Wochen intravenös verabreicht, oder 1.200 mg, einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht, oder 1.680 mg, einmal alle vier Wochen intravenös bzw. 1.875 mg alle drei Wochen subkutan als Injektionslösung verabreicht.

Patienten, die aktuell Atezolizumab intravenös erhalten, können auf die Injektionslösung von Tecentriq® umgestellt werden.

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

**Subkutane Anwendung:** Die Tecentriq® Injektionslösung wird innerhalb von 7 min in den Oberschenkel appliziert und im Schlauch verbliebenes Restvolumen verworfen.

### 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 und sonstige Wechselwirkungen**

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Atezolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Atezolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Tecentriq® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

**Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer wenn in Abschnitt 6.6 der Fachinformation welche genannt sind.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung**

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht schütteln. Aus mikrobiologischer Sicht ist die zubereitete Infusionslösung bzw. in die Spritze überführte Injektionslösung sofort zu verwenden. Tecentriq (intravenöse Zubereitung) muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden.

**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

- Patientenpass