

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: 26.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassenes Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	15
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC.....	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic lymphoma kinase)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	Best supportive care
CT	Computertomographie
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival)
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-stage small cell lung cancer)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular carcinoma)
HR	Hazard Ratio
IC	Immunzellen (Immune cells)
ICD-10-GM	International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification
KI	Konfidenzintervall
n.b.	Nicht berechenbar
n.e.	Nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes UE
TC	Tumorzellen (Tumour cells)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom (Triple-negative breast cancer)
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
UC	Urothelkarzinom
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	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

Wirkstoff:	Atezolizumab
Handelsname:	Tecentriq®
ATC-Code:	L01FF05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42644
Pharmazentralnummer (PZN)	11306050 (1.200 mg/20 ml) 14239957 (840 mg/14 ml) 18106584 (1.875 mg/15 ml)
ICD-10-GM-Code	C34
Alpha-ID	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, I1781, I17813, I22628, I22630, I24288, I24593, I24594, I24595, I25479, I25480, I30009, I30011, I30012, I30013, I30014, I30015, I30019, I30020, I30021, I30023, I30024, I30025, I67012, I67014, I74251, I74254, I74342, I84703, I84952

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: Zugelassenes Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p><u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) 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 ≥ 50 % der Tumorzellen (<i>tumour cells</i>, TC) aufweisen und kein EGFR (<i>epidermal growth factor receptor</i>, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).</p>	07.06.2022	A
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 1-5 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p><u>Urothelkarzinom (<i>urothelial carcinoma</i>, UC)</u> Tecentriq[®] als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder • die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). 	<p>21.09.2017 Einschränkung des AWG (fett markiert): 02.07.2018</p>
<p><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).</p>	<p>21.09.2017</p>
<p><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).</p>	<p>05.03.2019</p>
<p><u>Triple-negatives Mammakarzinom (<i>triple-negative breast cancer</i>, TNBC)</u> 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 $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p>	<p>26.08.2019</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>small cell lung cancer, SCLC</i>)</u> 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).	03.09.2019
<u>Fortgeschrittenes NSCLC</u> 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).	03.09.2019
<u>Hepatozelluläres Karzinom (<i>hepatocellular carcinoma, HCC</i>)</u> 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).	27.10.2020
<u>Fortgeschrittenes NSCLC</u> Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der TC oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (<i>immune cells, IC</i>) aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).	30.04.2021
<u>Fortgeschrittenes NSCLC</u> 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).	26.08.2024

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit PD-L1-hochoxprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Beobachtendes Abwarten ^b oder Pembrolizumab
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p>		

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

Der Gemeinsame Bundesausschluss (G-BA) hat im Beratungsgespräch vom 23.04.2020 für „erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC Stadium II - IIIA nach adjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt:

- Beobachtendes Abwarten.

Seit dem Beratungsgespräch und dem Erstverfahren von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde Pembrolizumab als neue Modalität für die adjuvante Therapie des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie zugelassen. In der pivotalen Studie KEYNOTE 091 wurde eine Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten (hier operationalisiert als verblindete Placebogabe im Kontrollarm) gezeigt und von der Zulassungsbehörde ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis konstatiert. In der aktuellen S3-Leitlinie wird neben Atezolizumab (Empfehlungsgrad A) auch eine Empfehlung für Pembrolizumab (Empfehlungsgrad B)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ausgesprochen. Weiterhin werden beide Therapien im ESMO-MCBS (European Society for Medical Oncology - Magnitude of Clinical Benefit Scale) Score mit A bewertet. In Anbetracht zweier zugelassener und von den Leitlinien empfohlener Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sieht Roche Beobachtendes Abwarten als alleinige ZVT nicht mehr als adäquat an. Aus Sicht von Roche stellt Pembrolizumab neben Beobachtendem Abwarten eine zusätzliche ZVT dar.

Damit ergibt sich aus Sicht von Roche die folgende Ergänzung der ZVT:

- Beobachtendes Abwarten oder Pembrolizumab.

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)

In der vorliegenden Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung wird der Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten anhand des aktuellen Datenschnitt der Studie IMpower010 dargestellt. Der Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab wird anhand des indirekten Vergleichs (auf Basis der IMpower010 und der KEYNOTE 091 Studien) dargestellt.

Die Studie IMpower010 ist eine offene, kontrollierte, randomisierte und multizentrische internationale Phase III-Zulassungsstudie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zulassungspopulation (Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC) auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Insgesamt erlaubt die Studie IMpower010 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Atezolizumab mittels direktem Vergleich gegenüber Beobachtendem Abwarten ableiten.

Für die Studie KEYNOTE 091 (dreifach-verblindete, Placebo-kontrollierte, randomisierte und multizentrisch internationale Phase III-Studie) wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Für den indirekten Vergleich werden die Ergebnisse der Subgruppe mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC der Zulassungspopulation aus dem Nutzendossier von Pembrolizumab herangezogen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Patientenkollektivs für den indirekten Vergleich auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Die Prüfung der Voraussetzungen der Studien und der verwendeten Methoden des indirekten Vergleichs gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass an der Durchführbarkeit des indirekten Vergleichs zu zweifeln und ist damit hinreichend für die Kategorie „Anhaltspunkt“ bei der Ergebnissicherheit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

IMpower010 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]:	Beobachtendes Abwarten n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]:	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^b
Mortalität			
Gesamtüberleben (26.01.2024)	22/106 (20,8) n.e. [n.e.; n.e.]	41/103 (39,8) 87,1 [72,0; n.e.]	HR^a: 0,47 [0,28; 0,80]; 0,0046
Gesamtüberleben (18.04.2022)	15/106 (14,2) n.e. [n.e.; n.e.]	30/103 (29,1) n.e. [n.e.; n.e.]	HR ^a : 0,45 [0,24; 0,85]; 0,0116
Gesamtüberleben (21.01.2021)	10/106 (9,4) n.e. [n.e.; n.e.]	24/103 (23,3) n.e. [n.e.; n.e.]	HR ^a : 0,39 [0,18; 0,82]; 0,0100
Morbidität			
DFS (26.01.2024)	34/106 (32,1) n.e. [n.e.; n.e.]	55/103 (53,4) 42,9 [32,0; n.e.]	HR^a: 0,52 [0,33; 0,80]; 0,0026
DFS (21.01.2021)	24/106 (22,6) n.e. [n.e.; n.e.]	45/103 (43,7) 37,3 [30,1; n.e.]	HR ^a : 0,49 [0,29; 0,81]; 0,0045
<i>Ergänzende Analysen zum DFS (aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024)</i>			
DFS-Rate (inkl. Tod)	34/106 (32,1)	55/103 (53,4)	RR ^c : 0,61 [0,44; 0,84]; 0,0023
Fernrezidiv	11/106 (10,4)	28/103 (27,2)	-
BICR-DFS	34/101 (33,7) n.e. [68,5.; n.e.]	51/96 (53,1) 48,2 [30,2; n.e.]	HR ^a : 0,57 [0,36; 0,89]; 0,0130
Verträglichkeit*			
<i>Generelle Verträglichkeit (aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024)</i>			
Patienten mit UE	99/104 (95,2)	71/101 (70,3)	HR ^c : 2,46 [1,80; 3,37]; < 0,0001
Patienten mit UE Grad ≥ 3	21/104 (20,2)	11/101 (10,9)	HR ^c : 1,98 [0,95; 4,10]; 0,0624
<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	20/104 (19,2)	9/101 (8,9)	HR ^c : 2,28 [1,04; 5,01]; 0,0346
<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	4/104 (3,8)	3/101 (3,0)	HR ^c : 1,37 [0,31; 6,13]; 0,6784
<i>Patienten mit UE Grad 5</i>	0/104 (0)	0/101 (0)	n.b.
Patienten mit SUE	16/104 (15,4)	4/101 (4,0)	HR ^c : 4,15 [1,39; 12,42]; 0,0057
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	20/104 (19,2)	0/101 (0)	HR ^c : n.b. [0; n.b.]; < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IMpower010 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]:	Beobachtendes Abwarten n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]:	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^b
<i>Spezifische Verträglichkeit (aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024)</i>			
Immunvermittelte Hepatitis	14/104 (13,5)	5/101 (5,0)	HR ^c : 2,87 [1,03; 7,97]; 0,0342
Immunvermittelte Hypothyreose	16/104 (15,4)	0/101 (0)	HR ^c : n.b. [0; n.b.]; < 0,0001
Immunvermittelte Pneumonitis	6/104 (5,8)	0/101 (0)	HR ^c : n.b. [0; n.b.]; 0,0149
Immunvermittelter Ausschlag	19/104 (18,3)	1/101 (1,0)	HR ^c : 20,54 [2,75; 153,44]; < 0,0001
Bei weiteren aufgetretenen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.			
*Zulassungspopulation-SAF a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium b: Log-Rank-Test c: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium d: Wald-Test e: Unstratifizierte Analyse n.b.: Nicht berechenbar; n.e.: Nicht erreicht.			

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC

Dimension/Endpunkt	IMpower010 Atezolizumab n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	KEYNOTE 091 Pembrolizumab n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	Indirekter Vergleich Atezolizumab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI]
Datenschnitt	26.01.2024	24.01.2023	
Mortalität			
OS	22/106 (20,8) n.e. [n.e.; n.e.] 0,47 [0,28; 0,80] ^a 0,0046 ^b	29/143 (20,3) n.e. [n.e.; n.e.] 0,93 [0,55; 1,57] ^c ; 0,788 ^d	0,51 [0,24; 1,06]
Morbidität			
DFS	34/106 (32,1) n.e. [n.e.; n.e.] 0,52 [0,33; 0,80] ^a 0,0026 ^b	57/143 (39,9) 67,0 [44,3; n.e.] 0,83 [0,57; 1,19] ^c ; 0,308 ^d	0,63 [0,35; 1,11]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension/Endpunkt	IMpower010 Atezolizumab n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	KEYNOTE 091 Pembrolizumab n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	Indirekter Vergleich Atezolizumab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI]
Datenschnitt	26.01.2024	24.01.2023	
Deskriptive Gegenüberstellung			
Verträglichkeit*			
Patienten mit UE	99/104 (95,2)	135/139 (97,1)	-
Patienten mit UE Grad ≥ 3	21/104 (20,2)	54/139 (38,8)	-
Patienten mit SUE	16/104 (15,4)	49/139 (35,3)	-
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	20/104 (19,2)	36/139 (25,9)	-
<p>* Die Ergebnisse zur Verträglichkeit können aufgrund der unterschiedlichen Auswertungsmethodik der Studien nur deskriptiv gegenübergestellt werden. Zulassungspopulation-SAF für die Studie IMpower010 und APaT-Population für die Studie KEYNOTE 091</p> <p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Die Subgruppen-Analyse basiert auf einem multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (<1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher).</p> <p>d: Wald-Test</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)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Im Folgenden wird das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten und Pembrolizumab für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Mortalität*Gesamtüberleben*

Das Sterberisiko wurde unter Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten um 53 % reduziert.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen einen deutlichen Vorteil von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,28; 0,80]; p = 0,0046) und bestätigen die bereits zu früheren Datenschnitten beobachteten medizinisch hoch relevanten Unterschiede.

Im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab zeigt Atezolizumab ebenso eine Reduktion des Sterberisikos um nahezu die Hälfte (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,24; 1,06]).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für Atezolizumab

- ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber Beobachtendem Abwarten und
- ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Pembrolizumab

Morbidität*Krankheitsfreies Überleben*

Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden, wurde unter Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten um 48 % gesenkt.

Die Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben zeigen einen deutlichen Vorteil von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,80]; p = 0,0026) und bestätigen den bereits zum früheren Datenschnitt beobachteten medizinisch hoch relevanten Unterschied. Das mittels

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BICR bewertete DFS als Sensitivitätsanalyse bestätigt den medizinisch hoch relevanten Vorteil für Patienten im Atezolizumab-Arm.

Die ergänzend durchgeführte Analyse der DFS-Rate (inkl. Tod) zeigt ebenfalls, dass weniger Patienten im Atezolizumab-Arm ein DFS-Ereignis erleiden als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,84]; $p = 0,0023$). Fernrezidive stellen im Kontrollarm die häufigste Art der Rezidive dar. Diese sind unter Atezolizumab um fast zwei Drittel reduziert.

Im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab zeigt Atezolizumab ebenso eine Reduktion des Rezidivrisikos, hier um 37 % (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,35; 1,11]).

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben zeigt sich für Atezolizumab

- ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Beobachtendem Abwarten und
- ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Pembrolizumab

Verträglichkeit

Da Atezolizumab in der Studie IMpower010 mit einer observativen Therapie verglichen wurde, traten im Interventionsarm erwartungsgemäß häufiger UE auf als im Kontrollarm. Die aufgetretenen UE entsprechen dabei dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. Die aufgetretenen UE waren mehrheitlich reversibel und gut behandelbar. Der Nachteil in der Verträglichkeit stellt die positiven Effekte hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven und Verlängerung des Gesamtüberlebens insgesamt nicht infrage. Dies zeigen auch die einheitlichen Therapieempfehlungen in nationalen wie internationalen Leitlinien, die eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab (höchster Empfehlungsgrad) auf Grundlage der Studienergebnisse der IMpower010 für Patienten im Anwendungsgebiet empfehlen (S3-Leitlinie, NCCN, Onkopedia-Leitlinie und ESMO [MCBS Score A]). In dieser Studie wurden keine neuen oder therapie-limitierenden Sicherheitssignale beobachtet.

In der isolierten Betrachtung der Verträglichkeitsdaten der Studie IMpower010 zeigt sich ein **Nachteil** von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten. **Insgesamt überwiegen die deutlichen Vorteile der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab den möglichen erwartbaren und überwiegend reversiblen unerwünschten Ereignissen bei Weitem.**

Im indirekten Vergleich von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab zeigt die deskriptive Gegenüberstellung der aufgetretenen Ereignisse, dass weniger unerwünschte Ereignisse unter Atezolizumab auftraten, lässt jedoch keine Ableitung zum Zusatznutzen zu.

Gesamtfazit

Seit der Zulassungserweiterung von Atezolizumab am 07.06.2022 für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie steht diesen Patienten eine neue Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Atezolizumab verstärkt die Hoffnung auf Heilung: Das Auftreten von Rezidiven, insbesondere von Fernrezidiven, wird verhindert und das Gesamtüberleben verlängert. Die pivotale Studie IMpower010 erlaubt als kontrollierte, randomisierte, klinische Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen.

Die hier präsentierten Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt bestätigen die bereits im Erstverfahren berichteten erheblichen Vorteile von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten.

In der Studie IMpower010 zeigte sich ein patientenrelevanter Vorteil für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben:

- Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wurde unter Atezolizumab nahezu halbiert
- Die gefürchteten Fernrezidive waren unter Atezolizumab um fast zwei Drittel reduziert

Ein Rezidiv hat für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine besondere Relevanz: Nach der vollständigen Resektion sind die Patienten zwar krankheitsfrei, aber sie müssen trotzdem das Auftreten von Rezidiven fürchten. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Fernmetastasen ist für die betroffenen Patienten besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch endgültig gescheitert ist. Ein Rezidiv bedeutet für die Patienten nicht nur eine weitere Therapie, sondern auch eine deutliche Verschlechterung der Prognose und in den allermeisten Fällen durch den Übergang aus der kurativen in die palliative Behandlungssituation den Verlust der Aussicht auf Heilung. Daher ist es besonders wichtig, Rezidive in den frühen Stadien zu vermeiden.

Der Vorteil im Krankheitsfreien Überleben setzt sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben fort:

- Unter Atezolizumab wurde das Sterberisiko mehr als halbiert

Unter Atezolizumab verstarben halb so viele Patienten wie im Kontrollarm. Der aktuelle Datenschnitt zeigt eine deutliche und konstante Trennung der Kaplan-Meier-Kurven und unterstreicht die Belastbarkeit der Ergebnisse. Mit Atezolizumab konnte bereits in den vorherigen Datenschnitten eine klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber dem bisherigen Standard Beobachtendem Abwarten gezeigt werden. Dieser bereits berichtete erhebliche Vorteil konnte auch zum aktuellen Datenschnitt bestätigt werden. Die erwartbaren und überwiegend reversiblen unerwünschten Ereignisse unter Atezolizumab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

stellen die deutlichen Vorteile der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab beim Gesamtüberleben und Krankheitsfreien Überleben nicht in Frage.

Die neuen Daten sind insgesamt konsistent mit den zuvor berichteten Ergebnissen. Sie zeigen bei einer mittlerweile fünfjährigen Nachbeobachtung im resektablen NSCLC eine medizinisch hochrelevante Vermeidung von Rezidiven und eine Halbierung des Sterberisikos.

Im indirekten Vergleich von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab zeigt sich ebenso eine Reduktion des Rezidivrisikos um mehr als ein Drittel und eine Reduktion des Sterberisikos um nahezu die Hälfte. Die deskriptive Gegenüberstellung der aufgetretenen Ereignisse zeigt, dass weniger unerwünschte Ereignisse unter Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab auftraten.

In der Gesamtschau zeigt sich für Atezolizumab

- **ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Beobachtendem Abwarten und**
- **ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab**

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 im Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie, mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben. Ein hohes Rezidivrisiko entspricht Tumoren in den Stadien II-IIIa nach Union for International Cancer Control (UICC) 7 (bzw. IIB-IIIB(N2) nach UICC 8).

In den frühen Stadien des NSCLC ist die Tumorausbreitung auf die umliegenden Lymphknoten oder angrenzende Strukturen der Lunge beschränkt. Eine Fernmetastasierung liegt nicht vor. Durch die vollständige Resektion des Tumors besteht ein kurativer Therapieanspruch. Um die Tumorfreiheit zu sichern, erhalten die Patienten mit hohem Rezidivrisiko anschließend eine adjuvante Chemotherapie, um verbleibende Tumorzellen zu eliminieren.

Eine primäre Operation, gefolgt von einer systemischen adjuvanten Therapie wird für Patienten im Stadium IIB bis IIIa (nach UICC 8) empfohlen und stellt auch für Patienten im Stadium IIIB eine mögliche Therapieoption dar.

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)

Im Anwendungsgebiet der frühen Stadien des NSCLC besteht, vor allem durch die erfolgreiche vollständige Tumoresektion, ein kurativer Therapieanspruch.

Trotz pathologisch bestätigter vollständiger Resektion treten Rezidive auf. Durch das Auftreten eines Rezidivs geht in der Regel das kurative Therapieziel verloren und die Überlebensprognose verschlechtert sich deutlich. Die Vermeidung von Rezidiven und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verlängerung der Überlebenszeit sind erklärte Therapieziele der adjuvanten systemischen Therapie.

Die Resektion des Tumors und die adjuvante Chemotherapie haben das Behandlungsergebnis in den frühen Stadien des NSCLC verbessert, jedoch stagnierte die Entwicklung vor der Zulassung von Atezolizumab seit 20 Jahren. Zudem erleidet fast die Hälfte der Patienten trotz der adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 3 Jahren ein Rezidiv und befindet sich damit in der Regel in einem nicht mehr kurativen Therapiebereich. Die Vermeidung von Rezidiven stellt daher ein essentielles Therapieziel im Anwendungsgebiet dar. Die frühe Entdeckung von Lungenkrebs und eine effektive Behandlung zur Reduktion des Rezidivrisikos sind somit die relevanten Ansätze, um bei einem möglichst großen Anteil Patienten eine Heilung zu erreichen.

Als adjuvante Therapie für Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und adjuvanter platinbasierter Chemotherapie bietet Atezolizumab eine patientenrelevante Verbesserung in Bezug auf das Krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Die nachgewiesene Halbierung des Rezidiv- und Sterberisiko hat dazu geführt, dass sich Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet rasch als Therapiestandard etabliert hat und auch in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	703-888
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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).	Erheblich gegenüber Beobachtendem Abwarten Nicht-quantifizierbar gegenüber Pembrolizumab	703-888
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 pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	67.767,78 € - 69.507,78 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben	Nicht bezifferbar
A	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben	91.791,96 €

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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 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 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 aufgeführt.

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