

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Atezolizumab (Tecentriq<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 25.09.2017

# 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 .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8. Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene im historischen Vergleich, Ergebnisse der Hauptanalyse (Wahrscheinlichkeit für alle Endpunkte: „Anhaltspunkt“).....	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
°C	Grad Celsius
ca.	circa
Carbo/Gem	Carboplatin/Gemcitabin
CHMP	Committee für Medicinal Products für Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Gesamtüberlebens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
min	Minute(n)
mL	Milliliter
N	Zahl/Anzahl
n.e.	Nicht erreicht
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
NYHA	New York Heart Association
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PS	Performance Status
PT	(Medical Dictionary for Regulatory Activities) Preferred Term
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	gegen(übergestellt) (versus)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## **1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

<b>Name:</b>	Dr. David Traub
<b>Position:</b>	Head of Market Access
<b>Adresse:</b>	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen
<b>Telefon:</b>	+49 7624 14-3883
<b>Fax:</b>	+49 7624 14-3208
<b>E-Mail:</b>	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Registration Limited
<b>Anschrift:</b>	6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Vereinigtes Königreich



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Atezolizumab
<b>Handelsname:</b>	Tecentriq®
<b>ATC-Code:</b>	noch nicht zugewiesen

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

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

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

Die therapeutischen Optionen beim fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom (UC) sind derzeit äußerst unbefriedigend. In der Erstlinienbehandlung von Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind (Zielpopulation), kommen derzeit überwiegend Carboplatin-basierte Chemotherapien zum Einsatz. Diese sind zwar besser verträglich, aber weniger wirksam. Die Kombination von Carbo/Gem ist in Deutschland nicht zugelassen, aber therapeutischer Standard.

Der Unterschied zwischen den Wirkmechanismen klassischer Chemotherapien und Atezolizumab ist fundamental: Chemotherapien wirken auf alle lebens- bzw. teilungsfähigen Zellen, insbesondere auf sich schnell teilende Tumorzellen. Atezolizumab dagegen wirkt zielgerichtet. Es schaltet einen evasiven Mechanismus ab, mit dem sich die Tumorzelle der körpereigenen Abwehr entzieht. Atezolizumab verbessert das Gesamtüberleben bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil. Damit liegt mit Atezolizumab erstmals eine für UC Patienten vielversprechende Therapiealternative zu klassischen Chemotherapien vor.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Tecentriq als Monotherapie wird angewendet [...] zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms [...] bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	21.09.2017	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie [...].	21.09.2017
Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR Mutationen oder ALK positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.	21.09.2017

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Operationalisiert als Kombinationstherapie von Carboplatin mit Gemcitabin.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Am 1.12.2015 und am 26.8.2016 fanden mit dem G-BA Beratungsgespräche zum Thema zVT statt (G-BA Beratungsanforderungen 2015-B-129 und 2016-B-078). Die zVT wurde wie folgt bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, ist:

- Eine patientenindividuelle Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“.

Aufgrund der besonderen Versorgungssituation im Anwendungsgebiet empfahl der G-BA Carbo/Gem als zVT kritisch zu diskutieren.

In einem Schreiben vom 21.08.2017 teilte der GBA der Roche Pharma AG mit, dass die ursprünglich genannte zVT nach Veröffentlichung der Positive Opinion des CHMP der EMA überprüft und wie folgt neu definiert wurde:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- „Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“

Der G-BA trägt bei seiner Entscheidung der Tatsache Rechnung, dass die in der Verfahrensordnung geforderten Kriterien zur Bestimmung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in ihrer Gesamtheit erfüllbar sind. Insbesondere da die Kombination von Carbo/Gem, welche in der Zielpopulation laut Leitlinien und Übersichtsarbeiten den weltweiten Behandlungsstandard darstellt, in Deutschland nicht zugelassen ist.

Formal stehen als einzig zugelassene Wirkstoffe Methotrexat und Doxorubicin als Monotherapeutika oder in Cisplatin-freien Kombinationen zur Verfügung. Hierfür liegt allerdings keine verwertbare Evidenz vor, sodass diese Therapien im Versorgungsalltag keine Rolle spielen und als zVT nicht in Frage kommen.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist die Kombinationstherapie von Carbo/Gem als zVT für die genannte Zielpopulation anzusehen, da sie unter Beachtung der verfügbaren Evidenz und aktueller Leitlinienempfehlungen regelhaft der „Maßgabe des Arztes“ entspricht.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Daten der einarmigen Phase II-Studie IMvigor210 publizierten Daten zur Therapie mit Carbo/Gem gegenüber gestellt (historischer Vergleich).

### ***Ergebnisse aus IMvigor210:***

IMvigor210 zeigt eine im Anwendungsgebiet bis dato nicht erreichte Wirksamkeit mit einem medianen Gesamtüberleben von 15,9 Monaten (95% KI: [10,4; n.e.]). Das Ansprechen auf Atezolizumab ist lang anhaltend (DOR mindestens 14,1 Monate, 95% KI: [14,1; n.e.]).

Die Therapie mit Atezolizumab ist sehr gut verträglich. Klasseneffekte der Chemotherapie kommen nicht vor, unerwünschte Ereignisse (UE) sind überwiegend niedergradig und gut kontrollierbar. Die Abbruchrate aufgrund UE ist mit 7,6% gering (95% KI: [4,0; 13,8]).

### ***Ergebnisse des historischen Vergleichs:***

Das Gesamtüberleben ist unter Atezolizumab deutlich verbessert. Eine Bewertung der Lebensqualität ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns und des Fehlens adäquat publizierter Vergleichsdaten nicht möglich. In der Verträglichkeit fielen alle signifikanten Unterschiede zugunsten der Atezolizumab-Therapie aus. Zu UEs werden nur signifikante Unterschiede dargestellt. Für die einzelnen Endpunkte liegt das Ausmaß des Zusatznutzens zwischen „kein“ und „erheblich“ mit teils dramatischen Effekten (Tabelle 1-9). In der Gesamtschau ergibt sich unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Evidenz ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8. Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene im historischen Vergleich, Ergebnisse der Hauptanalyse (Wahrscheinlichkeit für alle Endpunkte: „Anhaltspunkt“)

Endpunkt	Atezolizumab vs. Carbo/Gem Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß
<b>Endpunktkategorie Mortalität</b>		
Gesamtüberleben <sup>1</sup>	Linardou et al. (2004) [4] N=56: 0,45 [0,30; 0,67], p<0,0001	Erheblich
	De Santis et al. (2012) [14] N=119: 0,58 [0,43; 0,80], p<0,001	Erheblich
	Bamias et al. (2007) [1] N=34: 0,62 [0,36; 1,04], p=0,072	Kein Zusatznutzen
	Carles et al. (2000) [3] N=17: 0,63 [0,31; 1,27], p=0,196	Kein Zusatznutzen
1-Jahres-Überlebensrate <sup>2</sup>	0,58 [0,46; 0,74], p<0,0001	Erheblich
<b>Endpunktkategorie Verträglichkeit – signifikante Unterschiede</b>		
<i>Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 auf PT-Ebene</i>		
Behandlungsabbruch wegen UE	0,46 [0,22; 0,95], p<0,05	Gering
Alopezie Grad 1/2 <sup>a</sup>	0,04 [0,00; 0,60], p<0,05	Beträchtlich
Anämie	0,28 [0,12; 0,67], p<0,01	Erheblich
Granulozytopenie	0,02 [0,00; 0,30], p<0,01	<b>Erheblich*</b>
Leukopenie	0,01 [0,00; 0,15], p<0,001	<b>Erheblich*</b>
Neutropenie	0,01 [0,00; 0,17], p<0,01	<b>Erheblich*</b>
Thrombozytopenie	0,01 [0,00; 0,20], p<0,01	<b>Erheblich*</b>
1 Einzelvergleiche; 2 gepoolte Analyse; a maximal Grad 2 möglich * ‚dramatischer‘ Effekt nach den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers		

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)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die Behandlung mit Atezolizumab wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der einarmigen Phase II-Studie IMvigor210 untersucht. Zum Vergleich mit der zVT wurde ein historischer Vergleich gegenüber prospektiven klinischen Studien durchgeführt, in denen Patienten mit der Kombinationschemotherapie Carbo/Gem behandelt wurden. Die für die Bewertung relevante Hauptanalyse umfasste hierbei 5 Studien, in denen die Patienten explizit nicht für eine Cisplatin-basierte Behandlung in Frage kamen. Für die Analyse des Gesamtüberlebens lagen in 4 dieser Studien Ergebnisse vor.

Da es sich bei IMvigor210 nicht um eine randomisierte vergleichende Studie handelt, kommt als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nur die Kategorie „Anhaltspunkt“ in Frage.

### ***Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Atezolizumab beim Gesamtüberleben***

#### *Ergebnisse zur Verlängerung der Überlebenszeit aus IMvigor210*

Das zum letzten Datenschnitt im vorliegenden Anwendungsgebiet bis dato unerreichte mediane Gesamtüberleben von mindestens 15,9 Monaten zeigt, dass Patienten, die auf Atezolizumab ansprechen, nachhaltig von dieser Behandlung profitieren.



*Historischer Vergleich mit der zVT Carbo/Gem*

Die mediane Gesamtüberlebenszeit von 15,9 Monaten unter Atezolizumab liegt ca. 6 Monate höher als es unter einer Chemotherapie mit Carbo/Gem zu erwarten ist. Die Hazard Ratios (HR) fürs Gesamtüberleben lagen in der Hauptanalyse bei 0,45 bis 0,62. Gegenüber zwei Studien in der Hauptanalyse ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab, u. a. auch gegenüber der EORTC-Studie von De Santis et al. 2011 (HR 0,58), der Studie im historischen Vergleich mit der größten Patientenzahl und dem höchsten Evidenzlevel.

Auch der gepoolte Vergleich der 1-Jahres-Überlebensraten ergab mit einem relativen Risiko von 0,58 [0,46; 0,74] in der Hauptanalyse einen signifikanten Vorteil für Atezolizumab.

***Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich aber erheblichen Zusatznutzen von Atezolizumab bei der Verbesserung der Verträglichkeit****Ergebnisse der Verträglichkeit aus IMvigor210*

Die in IMvigor210 beobachteten Inzidenzen der Gesamt-UE, SUE,  $UE \geq$  Grad 3 und UE, die zum Therapieabbruch führten, entsprechen einem sehr guten Nebenwirkungsprofil für eine Substanz im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die gute Verträglichkeit ist konsistent zu der Verträglichkeit in der Phase I-Studie im Anwendungsgebiet und zur Verträglichkeit von Atezolizumab in Studien in anderen Indikationen. Es kam zu keinen neuen, bislang unbekanntem Nebenwirkungen.

*Historischer Vergleich mit der zVT Carbo/Gem*

In den berichteten Verträglichkeitsendpunkten fand sich ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem. Die Behandlung wurde nur etwa halb so häufig wegen eines UE abgebrochen (signifikanter Unterschied in der Hauptanalyse). Ausnahmslos alle signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit fielen zugunsten der Atezolizumab-Therapie aus. Klasseneffekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrate (blutbildendes Knochenmark, Haarwurzeln) waren unter Atezolizumab überhaupt nicht zu beobachten. Besonders stark ausgeprägt waren bei diesen Klasseneffekten die Vorteile von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem bezüglich der Hämatoxizität. Hier lagen jeweils Effekte mit einer Hazard Ratio unter 0,1 bei einem Signifikanzniveau  $< 1\%$  vor (= dramatische Effekte gemäß IQWiG Methodenpapier). Ebenfalls sehr stark ausgeprägt war der Effekt zu Alopezie mit einer Hazard Ratio von 0,04 bei einem p-Wert von 0,0203.

Insgesamt bestätigten die Ergebnisse aus IMvigor210 und des historischen Vergleichs das bekannte, deutlich bessere Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem. Der Vergleich der Verträglichkeit von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem zeigt einen geringen Zusatznutzen bezüglich des Behandlungsabbruchs wegen eines UE, einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Grund der verringerten Häufigkeit der Alopezie und einen erheblichen Zusatznutzen wegen der nicht vorhandenen hämatotoxischen Nebenwirkungen. Unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials historischer Vergleiche resultiert hieraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich aber erheblichen Zusatznutzen von Atezolizumab.

**Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz für alle einbezogenen Endpunkte ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der gesamten Zielpopulation.**

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet von Atezolizumab sind erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und noch keine systemische Tumorthherapie im inoperablen (lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten) Setting erhalten haben. Patienten gelten als nicht für Cisplatin geeignet, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- WHO oder ECOG PS von  $\geq 2$  oder Karnofsky PS 60-70%
- Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen)  $< 60$  mL/min
- Hörverlust in der Audiometrie, Grad 2 oder höher (nach CTCAE Version 4)
- Periphere Neuropathie, Grad 2 oder höher (nach CTCAE Version 4)
- NYHA Klasse III Herzinsuffizienz

Allein aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion trifft dies auf knapp die Hälfte der Patienten zu. So kommen bei einer Inzidenz von ca. 5.900 Patienten mit metastasiertem UC/Tumorstadium pT4 pro Jahr ca. 2.900 Patienten für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht in Frage.

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die derzeit verfügbaren therapeutischen Optionen für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit UC, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind, sind sowohl bezüglich ihrer Wirksamkeit als auch ihrer Verträglichkeit unbefriedigend. Für die laut Leitlinien bisher empfohlene Standardtherapie Carbo/Gem besteht keine Zulassung.

Die Mortalitätsraten haben sich seit Jahrzehnten kaum verändert und spiegeln den großen therapeutischen Bedarf wider. Im für das Anwendungsgebiet relevanten Tumorstadium IV, welches in die Becken- oder Abdominalwand eingedrungene Tumoren (T4b) oder einen Befall der Beckenlymphknoten (N1-3) oder Fernmetastasen (M1) umfasst, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei rund 15%.

Obwohl ein nicht unerheblicher Anteil von etwa 30-60% der Patienten auf die carboplatinhaltige Kombinationstherapie anspricht, kommt es meist innerhalb eines halben Jahres zur Progression, sodass das mediane Gesamtüberleben nur etwa 9-12 Monate beträgt. Besonders im Hinblick auf die infauste Prognose besitzt deswegen die Verträglichkeit der palliativen Erstlinientherapie für den Patienten selbst einen sehr hohen Stellenwert.

Daher besteht ein großer Bedarf an neuen Wirkstoffen, die idealerweise eine Verlängerung der Überlebenszeit bei gleichzeitig geringerer Inzidenz unerwünschter Ereignisse bewirken. Durch eine bisher unerreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit besitzt Atezolizumab das Potenzial, beidem gerecht zu werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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	
B	Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	2.497
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## 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			
B	Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem (UC), die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, noch keine systemische Tumorthérapie im inoperablen (lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten) Setting erhalten haben und für eine Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen.	Nicht quantifizierbar Aussagesicherheit: Anhaltspunkt	2.497
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
B	Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	103.025,78 €	257.255.373 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.*

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
257.255.373 €

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	103.025,78 €	257.255.373 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
257.255.373 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
B	Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	18.253,69 €	45.579.464 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1.200 mg, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Initialdosis muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

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

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen unter der Therapie mit Atezolizumab müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. In der Fachinformation sind spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten, ebenso zum Umgang mit Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von Nebenwirkungen.

Atezolizumab sollte bei UC Patienten, die für keinerlei Chemotherapie geeignet sind, nach sorgfältiger Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Vorsicht eingesetzt werden.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln**

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung**

Kühl lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, den Inhalt vor Licht zu schützen. Atezolizumab muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden. Nicht schütteln. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen.

**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen.
- Patientenpass.