

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: 19.11.2020

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	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

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: 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).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT IMbrave150 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, confirmatorische Datenanalyse vom 29. August 2019 bzw. 3-Monate Sicherheitsupdate der FDA vom 29. November 2019	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT IMbrave150 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	20
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).....	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinie
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Atezo	Atezolizumab
AWG	Anwendungsgebiet
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of objective response)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-HCC18	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Hepatocellular Carcinoma 18
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5-Dimensions, Visuelle Analogskala
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-stage small cell lung cancer)
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular carcinoma)
HCV	Hepatitis-C Virus
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification
ID	Identifizierungszeichen (Identifier)
IRF	Unabhängige Bewertungsinstanz (Independent review facility)
ITT	Intention-to-treat

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimale wichtige Differenz (Minimal important difference)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung carcinoma)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-L1	Programmed death ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SAF	Sicherheitspopulation (Safety analysis set)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom (Triple-negative breast cancer)
UC	Urothelkarzinom (Urothelial carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular endothelial growth factor)
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.

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 79639 Grenzach-Wyhlen
Zuständige Kontaktperson	Herr Lukas Enderlein HTA & Value Strategy Manager Telefon: +49 7624 14-2752 Fax: +49 7624 14-3208 E-Mail: grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 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:	L01XC32
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42644
Pharmazentralnummer (PZN)	11306050
ICD-10-GM-Code	C22.0
Alpha-ID	I116543
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; 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^a
Tecentriq [®] wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC - hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	27.10.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. HCC: Hepatozelluläres Karzinom		

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>Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (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</p> <p>Einschränkung des AWG (fett markiert): 02.07.2018</p>
<p>Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen 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>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-Mutationen 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>Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die zuvor keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p>	<p>26.08.2019</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 keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p>03.09.2019</p>
<p>Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p>03.09.2019</p>

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; AWG: Anwendungsgebiet; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death ligand 1; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; UC: Urothelkarzinom	

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	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose - Patienten mit Child-Pugh B 	Sorafenib oder Lenvatinib Best supportive care
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; HCC: Hepatozelluläres Karzinom		

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 hat am 1. August 2018 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin stattgefunden (G-BA Beratungsanforderung 2018-B-102). In diesem Gespräch wurde vom G-BA anhand der formalen Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie folgt mitgeteilt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hepatozellulärem Karzinom lautet:

a) Für Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose:

- Sorafenib

b) Für Patienten mit Child-Pugh B:

- Best-Supportive-Care“

Am 8. September 2020 hat der G-BA „die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation „a)“ infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse geändert und wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

–Sorafenib oder Lenvatinib“

Der vom G-BA festgelegten zVT wird im vorliegenden Dossier gefolgt und spezifisch für die „Teilpopulation a)“ Sorafenib als zVT gewählt.

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 Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab + Bevacizumab (Atezo + Bev) zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) im Vergleich zur zVT wurden im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten multizentrischen internationalen offenen Phase-III-Zulassungsstudie IMbrave150 herangezogen, in welcher Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab mit dem bisherigen Therapiestandard Sorafenib verglichen wurde. Sorafenib entspricht einer der vom G-BA bestimmten zVT für die Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose. Für die vom G-BA bestimmte zVT Best supportive care für Patienten mit Child-Pugh B liegen keine Daten vor.

Die Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose erfolgte für alle patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der confirmatorischen und nutzenbewertungsrelevanten Analysen vom 29. August 2019 sowie für die Verträglichkeit anhand der Ergebnisse des 3-Monate-Sicherheitsupdates der Food and Drug Administration (FDA) vom 29. November 2019.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Zudem ist durch eine hinreichend große Kongruenz zwischen der Studienpopulation und dem Patientenkollektiv sowie dem Studiendesign und den deutschen Behandlungsstandards die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab steht erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC als Erstlinientherapie erstmalig die Behandlung mit einer Kombination aus Krebsimmuntherapie (Atezolizumab) und anti-angiogener Therapie (Bevacizumab) als Option zur Verfügung, welche die Prognose ihrer Erkrankung deutlich verbessert. Seit über 10 Jahren ist die Studie IMbrave150 die erste Studie im Anwendungsgebiet, die die ko-primären Endpunkte erreichte und in der das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtüberleben beim HCC signifikant und klinisch relevant verlängert werden konnte. Die Ergebnisse der Studie IMbrave150 wurden international als Durchbruch in der Arzneimittelentwicklung beim fortgeschrittenen HCC gesehen und führten noch vor Zulassung in den USA zur Aufnahme in die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie als präferiertes Regime.

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse der Studie IMbrave150 (Full analysis set [FAS] - bzw. Safety analysis set [SAF]-Population) zusammen:

Die FAS-Population ist die primäre Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit. Sie umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sie entspricht der im Studienbericht dargestellten Intention-to-treat (ITT)-Population. Die SAF-Population ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle randomisierten Patienten mit mindestens einer vollen oder partiellen Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezo + Bev-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab und/oder Bevacizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“).

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT IMbrave150 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, confirmatorische Datenanalyse vom 29. August 2019 bzw. 3-Monate Sicherheitsupdate der FDA vom 29. November 2019

IMbrave150 Dimension/Endpunkt	Atezo + Bev n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	Atezo + Bev vs. Sorafenib Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität; Datenanalyse vom 29. August 2019			
<i>Gesamtüberleben (OS) – FAS-Population</i>			
OS	96/336 (28,6) Median in Monaten [95 %-KI]: NE [NE; NE]	65/165 (39,4) Median in Monaten [95 %-KI]: 13,2 [10,4; NE]	HR ^a : 0,58 [0,42; 0,79] p ^b = 0,0006
Morbidität; Datenanalyse vom 29. August 2019			
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS, IRF-basiert, RECIST v1.1) – FAS-Population</i>			
PFS	197/336 (58,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 6,8 [5,8; 8,3]	109/165 (66,1) Median in Monaten [95 %-KI]: 4,3 [4,0; 5,6]	HR ^a : 0,59 [0,47; 0,76] p ^b < 0,0001
Insgesamt bestätigten alle ergänzenden Analysen zum PFS den Vorteil von Atezo + Bev im Vergleich mit Sorafenib bei der Hauptanalyse zum PFS.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IMbrave150 Dimension/Endpunkt	Atezo + Bev n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	Atezo + Bev vs. Sorafenib Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<i>Objektive Ansprechrates (ORR, IRF-basiert, bestätigt RECIST v1.1) – FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline</i>			
ORR	89/326 (27,3)	19/159 (11,9)	RR ^c : 2,36 [1,50; 3,72] p ^d = 0,0002
Insgesamt bestätigten alle ergänzenden Analysen zur ORR den Vorteil von Atezo + Bev im Vergleich mit Sorafenib bei der Hauptanalyse zur ORR.			
<i>Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, IRF-basiert, bestätigt) – FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline und objektivem Ansprechen (CR oder PR)</i>			
DOR	12/89 (13,5) Median in Monaten [95 %-KI]: NE [NE; NE]	6/19 (31,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 6,3 [4,7; NE]	HR ^a : 0,23 [0,08; 0,70] p ^b = 0,0051
Insgesamt bestätigten alle ergänzenden Analysen zur DOR den Vorteil von Atezo + Bev im Vergleich mit Sorafenib bei der Hauptanalyse zur DOR.			
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30^{e,f} – FAS-Population</i>			
Fatigue	229/336 (68,2)	117/165 (70,9)	HR ^a : 0,69 [0,54; 0,87] p ^b = 0,0016
Übelkeit und Erbrechen	136/336 (40,5)	80/165 (48,5)	HR ^a : 0,50 [0,37; 0,66] p ^b < 0,0001
Schmerz	216/336 (64,3)	107/165 (64,8)	HR ^a : 0,64 [0,50; 0,82] p ^b = 0,0003
Dyspnoe	154/336 (45,8)	86/165 (52,1)	HR ^a : 0,60 [0,46; 0,79] p ^b = 0,0002
Appetitlosigkeit	181/336 (53,9)	100/165 (60,6)	HR ^a : 0,56 [0,43; 0,72] p ^b < 0,0001
Schlaflosigkeit	161/336 (47,9)	75/165 (45,5)	HR ^a : 0,78 [0,58; 1,03] p ^b = 0,0757
Verstopfung	134/336 (39,9)	77/165 (46,7)	HR ^a : 0,49 [0,36; 0,65] p ^b < 0,0001
Diarrhoe	137/336 (40,8)	95/165 (57,6)	HR ^a : 0,34 [0,25; 0,45] p ^b < 0,0001
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-HCC18^f – FAS-Population</i>			
Fatigue	221/336 (65,8)	116/165 (70,3)	HR ^a : 0,64 [0,51; 0,82] p ^b = 0,0002
Ikterus	187/336 (55,7)	99/165 (60,0)	HR ^a : 0,61 [0,48; 0,79] p ^b = 0,0001
Schmerz (Schulter, abdominal)	189/336 (56,3)	91/165 (55,2)	HR ^a : 0,69 [0,53; 0,89] p ^b = 0,0042

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IMbrave150 Dimension/Endpunkt	Atezo + Bev n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	Atezo + Bev vs. Sorafenib Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Fieber	175/336 (52,1)	79/165 (47,9)	HR ^a : 0,86 [0,66; 1,14] p ^b = 0,2930
Abdominale Schwellung	151/336 (44,9)	65/165 (39,4)	HR ^a : 0,60 [0,44; 0,81] p ^b = 0,0007
<i>Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS^f – FAS-Population</i>			
EQ-5D VAS	196/336 (58,3)	107/165 (64,8)	HR ^a : 0,55 [0,43; 0,70] p ^b < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität; Datenanalyse vom 29. August 2019			
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30^f – FAS-Population</i>			
Globaler Gesundheitsstatus	203/336 (60,4)	107/165 (64,8)	HR ^a : 0,62 [0,48; 0,79] p ^b = 0,0001
Rollenfunktion	208/336 (61,9)	117/165 (70,9)	HR ^a : 0,60 [0,47; 0,76] p ^b < 0,0001
Körperliche Funktion	194/336 (57,7)	103/165 (62,4)	HR ^a : 0,62 [0,48; 0,79] p ^b = 0,0001
Emotionale Funktion	124/336 (36,9)	86/165 (52,1)	HR ^a : 0,44 [0,33; 0,59] p ^b < 0,0001
Kognitive Funktion	180/336 (53,6)	99/165 (60,0)	HR ^a : 0,60 [0,47; 0,78] p ^b = 0,0001
Soziale Funktion	203/336 (60,4)	109/165 (66,1)	HR ^a : 0,60 [0,47; 0,76] p ^b < 0,0001
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-HCC18^f – FAS-Population</i>			
Körperbild	213/336 (63,4)	93/165 (56,4)	HR ^a : 0,83 [0,65; 1,07] p ^b = 0,1563
Ernährung	186/336 (55,4)	108/165 (65,5)	HR ^a : 0,49 [0,39; 0,64] p ^b < 0,0001
Sexualleben	125/336 (37,2)	58/165 (35,2)	HR ^a : 0,79 [0,57; 1,08] p ^b = 0,1388
Verträglichkeit – SAF-Population; Datenanalyse vom 29. November 2019			
Patienten mit UE	323/329 (98,2)	154/156 (98,7)	HR ^g : 0,60 [0,49; 0,74] p ^b < 0,0001
Patienten mit UE Grad 1/2	316/329 (96,1)	145/156 (61,5)	HR ^g : 0,67 [0,54; 0,82] p ^b = 0,0001
Patienten mit UE Grad ≥3	216/329 (65,7)	96/156 (61,5)	HR ^g : 0,79 [0,61; 1,00] p ^b = 0,0520
Patienten mit UE Grad 3	207/329 (62,9)	91/156 (58,3)	HR ^g : 0,80 [0,63; 1,03] p ^b = 0,0875
Patienten mit UE Grad 4	22/329 (6,7)	11/156 (7,1)	HR ^g : 0,69 [0,33; 1,45] p ^b = 0,3264

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IMbrave150 Dimension/Endpunkt	Atezo + Bev n/N (%)	Sorafenib n/N (%)	Atezo + Bev vs. Sorafenib Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Patienten mit UE Grad 5	20/329 (6,1)	9/156 (5,8)	HR ^g : 0,58 [0,26; 1,30] p ^b = 0,1835
Patienten mit SUE	136/329 (41,3)	50/156 (32,1)	HR ^g : 1,05 [0,76; 1,45] p ^b = 0,7781
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	61/329 (18,5)	18/156 (11,5)	HR ^g : 1,09 [0,64; 1,86] p ^b = 0,7387
<p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, extrahepatische Ausbreitung und/oder makrovaskuläre Invasion und AFP bei Screening</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), stratifiziert nach geografischer Region, extrahepatische Ausbreitung und/oder makrovaskuläre Invasion und AFP bei Screening</p> <p>d: Wald-Test</p> <p>e: Bei dem im Fragebogen verwendeten Item Finanzielle Schwierigkeiten handelt es sich nicht um ein klinisches Symptom, daher wird es nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen</p> <p>f: MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur unbestätigten Verschlechterung</p> <p>g: Unstratifizierte Analyse</p> <p>AFP: Alpha-Fetoprotein; Atezo: Atezolizumab; Bev: Bevacizumab; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-HCC18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Hepatocellular Carcinoma 18; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale; FAS: Full analysis set; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard ratio; IRF: Unabhängige Bewertungsinstanz; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale wichtige Differenz; NE: Nicht erreicht; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety analysis set; 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose - Patienten mit Child-Pugh B 	ja nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HCC: Hepatozelluläres Karzinom		

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)

Das HCC ist eine aggressive Tumorerkrankung, welche unbehandelt in der Regel nach wenigen Monaten zum Tod führt. Bei Patienten mit HCC im intermediären Stadium B und fortgeschrittenen Stadium C kann eine Heilung nicht mehr erreicht werden. Ziel ist eine effektive Palliation, die das Gesamtüberleben verlängert, tumorbedingte Symptome reduziert und die Lebensqualität erhält. Eine wesentliche Rolle bei der Therapieentscheidung für Arzt und Patient spielt die Verträglichkeit der Therapie. In allen Punkten waren die vor Zulassung von Atezo + Bev bestehenden Therapieoptionen im Anwendungsgebiet unbefriedigend.

In nachfolgender Tabelle werden Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Atezo + Bev im Vergleich zu Sorafenib auf Basis der Ergebnisse der Studie IMbrave150 zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT IMbrave150 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt (Population)	Atezo + Bev vs. Sorafenib Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezo + Bev
Mortalität (Datenanalyse vom 29. August 2019)		
Gesamtüberleben*	HR ^a : 0,58 [0,42; 0,79] p ^b = 0,0006	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos um 42 % unter einer Therapie mit Atezo + Bev im Vergleich mit Sorafenib.		
Morbidität (Datenanalyse vom 29. August 2019)		
Progressionsfreies Überleben (IRF-basiert)*	HR ^a : 0,59 [0,47; 0,76] p ^b < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Progressionsrisikos um 41 % unter einer Therapie mit Atezo + Bev im Vergleich mit Sorafenib. Die ergänzenden Analysen zum PFS bestätigten den deutlichen Vorteil.		
Tumoransprechen (IRF-basiert, bestätigt)		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Objektive Ansprechraterate**	RR ^c : 2,36 [1,50; 3,72] p ^d = 0,0002	
Dauer des objektiven Ansprechens***	HR ^a : 0,23 [0,08; 0,70] p ^b = 0,0051	
Die Ansprechraterate war unter der Therapie mit Atezo + Bev statistisch signifikant unterschiedlich und mehr als doppelt so hoch wie unter Sorafenib. Bei der DOR zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion um 77 % unter einer Therapie mit Atezo + Bev gegenüber Sorafenib. Die ergänzenden Analysen zum Tumoransprechen bestätigten den deutlichen Vorteil.		
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30^{e*}		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Fatigue	HR ^a : 0,69 [0,54; 0,87] p ^b = 0,0016	
Übelkeit und Erbrechen	HR ^a : 0,50 [0,37; 0,66] p ^b < 0,0001	
Schmerz	HR ^a : 0,64 [0,50; 0,82] p ^b = 0,0003	
Dyspnoe	HR ^a : 0,60 [0,46; 0,79] p ^b = 0,0002	
Appetitlosigkeit	HR ^a : 0,56 [0,43; 0,72] p ^b < 0,0001	
Verstopfung	HR ^a : 0,49 [0,36; 0,65] p ^b < 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Population)	Atezo + Bev vs. Sorafenib Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezo + Bev
Diarrhoe	HR ^a : 0,34 [0,25; 0,45] p ^b < 0,0001	
Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Symptomskala Schlaflosigkeit.		
Das Ausmaß des Zusatznutzens beträgt bei den meisten Symptomen erheblich und bei einigen weiteren Symptomen beträchtlich. Insgesamt zeigte die Auswertung vom EORTC QLQ-C30, dass die Behandlung mit Atezo + Bev im Vergleich mit Sorafenib zu einer deutlich längeren Zeit bis zu einer Verschlechterung der Symptomatik führt.		
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-HCC18*		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Fatigue	HR ^a :0,64 [0,51; 0,82] p ^b = 0,0002	
Ikterus	HR ^a :0,61 [0,48; 0,79] p ^b = 0,0001	
Schmerz (Schulter, abdominal)	HR ^a :0,69 [0,53; 0,89] p ^b = 0,0042	
Abdominale Schwellung	HR ^a :0,60 [0,44; 0,81] p ^b = 0,0007	
Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Symptomskala Fieber.		
Insgesamt zeigte die Auswertung vom EORTC QLQ-HCC18, dass die Behandlung mit Atezo + Bev im Vergleich mit Sorafenib zu einer deutlich längeren Zeit bis zu einer Verschlechterung der HCC-spezifischen Symptomatik führt.		
Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS*		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS	HR ^a :0,55 [0,43; 0,70] p ^b < 0,0001	
Dies entspricht einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 45 % unter einer Therapie mit Atezo + Bev im Vergleich mit Sorafenib. Konsistent mit der statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Symptomatik verblieben Patienten unter Atezo + Bev auch bedeutend länger in einem besseren subjektiven Gesundheitszustand.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Population)	Atezo + Bev vs. Sorafenib Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezo + Bev
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenanalyse vom 29. August 2019)*		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus	HR ^a : 0,62 [0,48; 0,79] p ^b = 0,0001	
Rollenfunktion	HR ^a : 0,60 [0,47; 0,76] p ^b < 0,0001	
Körperliche Funktion	HR ^a : 0,62 [0,48; 0,79] p ^b = 0,0001	
Emotionale Funktion	HR ^a : 0,44 [0,33; 0,59] p ^b < 0,0001	
Kognitive Funktion	HR ^a : 0,60 [0,47; 0,78] p ^b = 0,0001	
Soziale Funktion	HR ^a : 0,60 [0,47; 0,76] p ^b < 0,0001	
Insgesamt führte die Behandlung mit Atezo + Bev im Vergleich mit Sorafenib zu einem längeren Erhalt einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Alle Skalen des EORTC QLQ-C30 zeigten den statistisch signifikanten Vorteil von Atezo + Bev.		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-HCC18		
Ernährung	HR ^a : 0,49 [0,39; 0,64] p ^b < 0,0001	
Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Funktionsskalen Körperbild oder Sexualleben.		
Insgesamt führt die Therapie mit Atezo + Bev im Vergleich mit Sorafenib auch beim HCC-spezifischen Fragebogen zu einem längeren Erhalt einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.		Verträglichkeit**** (Datenanalyse vom 29. November 2019)
Patienten mit UE	HR ^f : 0,60 [0,49; 0,74], p ^b < 0,0001	-
Patienten mit UE Grad 1 / 2	HR ^f : 0,67 [0,54; 0,82], p ^b = 0,0001	
Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Patienten mit UE Grad ≥ 3, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5, SUE oder Behandlungsabbruch aufgrund von UE.		Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Population)	Atezo + Bev vs. Sorafenib Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezo + Bev
<p>Die Betrachtung der signifikanten Unterschiede in UE, die in einem Studienarm bei > 10 % der Patienten auftraten, zeigte eine deutliche Häufung stark belastender Nebenwirkungen (v. a. Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom) unter Sorafenib. UE, die unter Atezo + Bev häufiger waren, waren für den Patienten subjektiv deutlich weniger belastend und leicht kontrollierbar (z. B. Proteinurie, Hypothyreose).</p> <p>Diarrhoe: HR^f: 0,23 [0,16; 0,32], p^b < 0,0001 Hand-Fuß-Syndrom: HR^f: 0,01 [< 0,01; 0,04], p^b < 0,0001 Proteinurie: HR^f: 2,26 [1,23; 4,17], p^b = 0,0072 Hypothyreose: HR^f: 3,43 [1,05; 11,23], p^b = 0,0301</p>		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Die aufgetretenen AESI waren mild bis moderat, gut behandelbar und reversibel, und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.		Zusatznutzen nicht belegt
Insgesamt zeigte sich unter der Therapie mit Atezo + Bev im Vergleich mit Sorafenib ein für die Patienten günstigeres Sicherheitsprofil.		
Zusatznutzen insgesamt	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
<p>*: FAS Population **: FAS Population mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn ***: FAS Population mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn und objektivem Ansprechen (CR oder PR) ****: SAF-Population a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, extrahepatische Ausbreitung und/oder makrovaskuläre Invasion und AFP bei Screening b: Log-Rank-Test c: Stratifiziertes Log-binomiales Regressionsmodell für das Relative Risiko, stratifiziert nach geografischer Region, extrahepatischer Ausbreitung und/oder makrovaskulärer Invasion und AFP bei Screening d: Wald-Test e: Bei dem im Fragebogen verwendeten Item “Finanzielle Schwierigkeiten” handelt es sich nicht um ein klinisches Symptom, daher wird es nicht zur Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen f: Unstratifizierte Analyse</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; AFP: Alpha-Fetoprotein; Atezo: Atezolizumab; Bev: Bevacizumab; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-HCC18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Hepatocellular Carcinoma 18; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale; FAS: Full analysis set; FDA: Food and Drug Administration; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard ratio; IRF: Unabhängige Bewertungsinanz; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; ORR: Objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety analysis set; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Die Studie IMbrave150 erfüllt in großen Teilen die in der „Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Guidance Points to Consider“ genannten Kriterien, um die hinreichende Ergebnissicherheit einer pivotalen Studie in einer Indikation, in der bereits

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wirksame Basistherapien vorhanden sind, zu erreichen. Die Ergebnissicherheit der Studie IMbrave150 entspricht damit mindestens der Kategorie „Hinweis“.

Die Ergebnisse der Studie IMbrave150 zeigten einen statistisch signifikanten, nachhaltigen, deutlichen und klinisch hoch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben der Patienten: Das Mortalitätsrisiko wurde um 42 % reduziert. Im Laufe der letzten 10 Jahre konnte keine Erstlinientherapie einen Vorteil gegenüber dem aktuellen Versorgungsstandard Sorafenib beim Gesamtüberleben erreichen. Ein Durchbruch in der Behandlung des HCC konnte erst mit der Kombination der sich gegenseitig ergänzenden, synergistischen Blockade von Programmed death ligand 1 (PD-L1)- und Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular endothelial growth factor, VEGF)-Blockade erzielt werden.

Beim von einer unabhängigen Bewertungsinstanz (Independent review facility, IRF) beurteilten progressionsfreien Überleben (Progression-free survival, PFS) zeigte sich im Atezo + Bev-Arm im Vergleich zu Sorafenib eine statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 41 %. Des Weiteren zeigten unter Atezo + Bev 27,3 % der Patienten ein komplettes oder partielles Ansprechen, unter Sorafenib waren es mit 11,9 % weniger als die Hälfte. Bei der Dauer des Ansprechens zeigte sich unter Atezo + Bev eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 77 %.

Symptomatik und subjektiver Gesundheitszustand wurden mit den Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 [EORTC QLQ-C30]) und dessen Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen sowie den Symptomskalen und Einzel-Items des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Hepatocellular Carcinoma 18 (EORTC QLQ-HCC18), sowie der European Quality of Life 5-Dimensions Visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) erhoben. Mit Ausnahme der Schlaflosigkeit zeigte sich für alle Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil für Atezo + Bev im Vergleich zu Sorafenib bei der Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik. Die Risikoreduktionen betragen zwischen 31 % (Fatigue) und 66 % (Diarrhoe). Dieses Bild wurde durch die Auswertung des EORTC QLQ-HCC18 bestätigt: Einzig für das Item Fieber fehlte ein statistisch signifikanter Unterschied. Für alle Symptomskalen und das Item abdominale Schwellung bestand ein statistisch signifikanter Vorteil für Atezo + Bev mit Risikoreduktionen zwischen 31 % für Schmerz (Schulter, abdominal) und 40 % für abdominale Schwellung. Beide Fragebögen zeigten damit unter Atezo + Bev im Vergleich zu Sorafenib eine deutlich längere Zeit bis zu einer Verschlechterung der Symptomatik. Gemessen an der VAS des EQ-5D ergab sich auch für die Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustandes eine signifikante Risikoreduktion von 45 % unter Atezo + Bev.

Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und HCC18. Für alle Skalen des generischen Fragebogens zeigte sich bei der Zeit bis zur Verschlechterung eine statistisch signifikante Risikoreduktion unter Atezo + Bev zwischen 38 % (Globaler Gesundheitsstatus, Körperliche Funktion) und 56 % (Emotionale Funktion). Bei den drei HCC-spezifischen Funktionsskalen des EORTC QLQ-HCC18 wurde für die Skala Ernährung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Atezo + Bev gezeigt. Insgesamt führte die Behandlung mit Atezo + Bev im Vergleich zu Sorafenib zu einem längeren Erhalt einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Verträglichkeit war im Bereich der nicht-schweren unerwünschten Ereignissen (UE) besser und für den Großteil der UE-Kategorien, insbesondere auch in den schweren und schwerwiegenden Kategorien, durch Atezo + Bev gegenüber Sorafenib trotz Kombination zweier Wirkstoffe nicht schlechter. Trotz dieser fehlenden Unterschiede wies auch die deutlich bessere Lebensqualität im Prüfarm darauf hin, dass die Behandlung mit Atezo + Bev für den Patienten subjektiv besser verträglich ist als Sorafenib. Als Ursache dafür kommt am ehesten das deutlich reduzierte bzw. fehlende Auftreten stark belastender UE wie der Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,16; 0,32], $p < 0,0001$) und des Hand-Fuß-Syndroms (HR [95 %-KI]: 0,01 [$< 0,01$; 0,04], $p < 0,0001$) in Frage. Insbesondere schwere Ausprägungen des Hand-Fuß-Syndroms ($p < 0,0001$) traten im Atezo + Bev Arm nicht auf. Auf der anderen Seite waren UE, die unter dem oral verabreichten Sorafenib nicht (infusionsbedingte Reaktionen [$p < 0,0001$]) bzw. seltener auftraten (Proteinurie, HR [95 %-KI]: 2,26 [1,23; 4,17], $p = 0,0072$; Hypothyreose, HR [95 %-KI]: 3,43 [1,05; 11,23], $p = 0,0301$), unter Atezo + Bev überwiegend mild bis moderat und leicht behandelbar. Insgesamt ist damit der Kombinationsbehandlung mit Atezo + Bev ein günstigeres Verträglichkeitsprofil zu attestieren als der Behandlung mit Sorafenib als Einzelsubstanz.

Es zeigte sich kein konsistenter Einfluss einer Subgruppe auf die verschiedenen Endpunkte. Die Subgruppen-Effekte waren überwiegend gleichgerichtet und die Konfidenzintervalle der Punktschätzer überschneiden sich in allen Fällen. Insgesamt ergaben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild und es lagen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

Die Auswertung der RCT IMbrave150 zeigt ein konsistentes Bild: Mit der Kombination unterschiedlicher Wirkmechanismen bietet die Therapie mit Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu dem bisherigen Standard eine wirksamere und lebensverlängernde Therapie, welche besser verträglich ist und die Lebensqualität in der palliativen Behandlungssituation nachhaltig erhalten kann. In der Gesamtschau ergibt sich vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, des hohen therapeutischen Bedarfs sowie der nachhaltigen und der durchgängig positiven Effekte in allen vier Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose unter Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Für einen Vergleich von Atezo + Bev mit BSC konnten für Patienten mit Child-Pugh B keine geeigneten Studien identifiziert werden. Mit der Zulassung für diese Patienten ist ein positives Nutzen-Risiko-Profil festgestellt, ein Zusatznutzen nach den Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist **nicht belegt**.

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 umfasst erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC in der Erstlinienbehandlung.

Das HCC ist der häufigste primäre Lebertumor und zählt mit circa 750.000 Todesfällen pro Jahr zu den häufigsten krebsbedingten Todesursachen weltweit. Derzeit werden in Deutschland rund 9.000 neue Erkrankungsfälle pro Jahr registriert. Das HCC entsteht meist auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung (oft einer Zirrhose). Weltweit zählen dabei Infektionen mit Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und Alkoholabusus zu den häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose. HCC-Patienten befinden sich bei Erstdiagnose zu 60 – 80 % bereits in einem intermediären oder fortgeschrittenen Stadium, in welchem lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Die Zielpopulation im neuen Anwendungsgebiet von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung für das HCC erhalten haben. Die Zielpopulation umfasst daher Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Dies entspricht Child-Pugh A- und Child-Pugh B-Patienten im BCLC-Stadium B und C. Die Behandlung der Patienten im intermediären Stadium B und im fortgeschrittenen Stadium C erfolgt palliativ, eine Heilung kann nicht mehr erreicht werden. Ein wesentliches Ziel der palliativen Therapie des HCC besteht in einer Tumorreduktion bzw. Kontrolle des Tumorwachstums mit entsprechender Verlängerung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens unter Erhalt der Lebensqualität der Patienten sowie der Restfunktion der Leber, um die Beschwerden der Patienten zu lindern oder deren Auftreten hinauszuzögern.

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)

Das HCC ist eine aggressive Tumorerkrankung und führt unbehandelt in der Regel nach wenigen Monaten zum Tod. Im frühen Stadium BCLC A stehen verschiedene kurative Therapieoptionen zur Verfügung; Patienten in den inkurablen BCLC Stadien B und C können einige lokoregionäre und systemische Therapien mit lebensverlängernder Wirkung angeboten werden. Ziel der Behandlung stellt bei diesen Patienten eine effektive Palliation dar, die tumorbedingte Symptome reduzieren und die Lebensqualität erhalten soll.

In diesen Stadien stehen derzeit die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Sorafenib und Lenvatinib als zugelassene Erstlinientherapien zur Verfügung. Einzig Sorafenib wird derzeit in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen und gilt seit zehn Jahren als Therapiestandard. Durch Sorafenib wird das Gesamtüberleben gegenüber BSC lediglich um knapp 3 Monate verlängert, und die Behandlung geht mit zahlreichen für den Patienten stark belastenden Nebenwirkungen einher. Das neu zugelassene Lenvatinib ist bezüglich der Wirksamkeit Sorafenib nicht überlegen, einen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib sah der G-BA mit Beschluss vom 22.3.2019 als nicht belegt an.

Diese derzeit verfügbaren Optionen für die Erstlinientherapie des HCC sind sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit (medianes OS von etwas mehr als einem Jahr) als auch in Bezug auf die Verträglichkeit und die Erhaltung der Lebensqualität sehr unbefriedigend und der Bedarf für innovative Therapieansätze ist entsprechend hoch.

Durch die Kombination des Checkpoint-Inhibitors Atezolizumab mit dem anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab steht erstmals seit 10 Jahren ein neuer Wirkmechanismus für die Erstlinienbehandlung des HCC zur Verfügung. Diese Kombination zeigte in der pivotalen Studie IMbrave150 in allen Endpunktdimensionen deutliche und patientenrelevante Vorteile gegenüber Sorafenib und stellt damit den neuen Therapiestandard für Patienten und behandelnde Ärzte im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

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	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung	3.147 (1.712 – 4.390)
	- Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	2.389 (1.299 – 3.332)
	- Patienten mit Child-Pugh B	758 (413 – 1.058)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom

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	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben		3.147 (1.712 – 4.390)
	- Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	- Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Erheblicher Zusatznutzen	2.389 (1.299 – 3.332)
	- Patienten mit Child-Pugh B	- Patienten mit Child-Pugh B	Zusatznutzen nicht belegt	758 (413 – 1.058)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom

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	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung	151.892,08 €- 159.540,43 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HCC: Hepatozelluläres Karzinom		

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	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung		Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben	
	- Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Sorafenib	- Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	58.330,00 €
		Lenvatinib		54.527,72 €
	- Patienten mit Child-Pugh B	Best supportive care	- Patienten mit Child-Pugh B	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HCC: Hepatozelluläres Karzinom				

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

Bitte beachten Sie für die Arzneimittel der Kombinationstherapie die jeweiligen Fachinformationen (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 1.200 mg, gefolgt von Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

Tecentriq wird intravenös angewendet. 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.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.

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.

Patienten, die mit Bevacizumab behandelt werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Patienten mit HCC sollte vor Beginn der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bevacizumab ein Screening auf Ösophagusvarizen und deren anschließende Behandlung entsprechend der klinischen Praxis durchgeführt werden.

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.

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, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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. Tecentriq 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.