

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Roche Pharma AG

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 04.07.2022

# 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.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassenes Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation .....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation .....	20
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	26

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UC	Urothelkarzinom
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Pharma AG
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen
<b>Kontaktperson</b>	Dr. Beate Berning & Dr. Linda Sarah Hoffmann Fax: +49 7624 14-3208 E-Mail: grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Atezolizumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Tecentriq®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01FF05</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>42644</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>11306050 (1.200 mg/20 ml)</b> <b>14239957 (840 mg/14 ml)</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C34</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I102593, I102594, I102595, I104492, I104855, I104907, I105741, I105742, I105743, I105744, I105745, I105746, I105747, I106680, I109558, I110813, I111139, I111154, I111155, I116362, I116363, I116421, I116422, I116690, I116693, I127385, I16099, I16101, I17811, I1781, I17813, I22628, I22630, I24288, I24593, I24594, I24595, I25479, I25480, I30009, I30011, I30012, I30013, I30014, I30015, I30019, I30020, I30021, I30023, I30024, I30025, I67012, I67014, I74251, I74254, I74342, I84703, I84952</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

Tabelle 1-4: Zugelassenes Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Tecentriq <sup>®</sup> als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50$ % der Tumorzellen ( <i>tumour cells</i> , TC) aufweisen und kein EGFR( <i>epidermal growth factor receptor</i> , epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK( <i>anaplastische-Lymphomkinase</i> )-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).	07.06.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TC: Tumorzellen		

*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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<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"> <li>• nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder</li> <li>• die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, <b>und deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq</math> 5 % aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).</b></li> </ul>	<p>21.09.2017 Einschränkung des AWG (fett markiert): <b>02.07.2018</b></p>
<p>Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten 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 nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (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 – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq</math> 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p>	<p>26.08.2019</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>
<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>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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
Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ( <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50$ % der Tumorzellen ( <i>tumour cells</i> , TC) oder $\geq 10$ % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen ( <i>immune cells</i> , IC) aufweisen und die keine EGFR ( <i>epidermal growth factor receptor</i> , epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK (Anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).	30.04.2021
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; AWG: Anwendungsgebiet; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; IC: Immunzellen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TC: Tumorzellen; 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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patient:innen mit PD-L1-hochoxprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Beobachtendes Abwarten
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1</p>		

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

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

- Beobachtendes Abwarten.

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT.

Im Zuge des Zulassungsverfahrens wurde das Anwendungsgebiet eingeschränkt auf Patienten, deren Tumoren eine Programmed death-ligand 1 (PD-L1)-Expression auf  $\geq 50\%$  der Tumorzellen (*tumour cells*, TC) aufweisen und die kein EGFR(*epidermal growth factor receptor*, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Lymphomkinase)-positives Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC, Non-small cell lung cancer) haben. Es wurden seit dem Beratungsgespräch mit dem G-BA keine neuen Therapieoptionen für diese besondere Patientenpopulation zugelassen oder bewertet. Aus Sicht von Roche gilt somit weiterhin die vom G-BA festgelegte ZVT.

Die Bewertung erfolgt basierend auf den Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, Randomized controlled trial) IMpower010, in der Atezolizumab mit Best supportive care (BSC) verglichen wird, unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte.

BSC ist in der Studie IMpower010 für Patient:innen definiert als eine regelmäßige Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven, vorrangig gestützt durch Thoraxbildgebung durch Röntgenaufnahmen und/oder Computertomographie (CT)-Scans. Es gibt keine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse anti-neoplastische Behandlung, da Patient:innen im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten. Somit entspricht BSC in der Studie IMpower010 der vom G-BA festgelegten ZVT Beobachtendes Abwarten.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Studie IMpower010 ist eine offene, kontrollierte, randomisierte und multizentrische internationale Phase III-Zulassungsstudie welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab bei Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie untersucht. Die Wirkung von Atezolizumab wurde mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten verglichen, da den Patient:innen bisher keine weitere Therapie zur Verfügung stand um den Erfolg der adjuvanten (Chemo-)Therapie zu verbessern.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Atezolizumab reduziert das Sterberisiko signifikant um 55 % gegenüber der ZVT Beobachtendes Abwarten (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,24; 0,85];  $p = 0,0116$ ). Das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Die Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben (DFS, Disease-free survival) zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zum Kontrollarm mit einer Senkung des Risikos für ein DFS-Ereignis um 51 % (HR ([95 %-KI]: 0,49 [0,29; 0,81];  $p = 0,0045$ ). Das mediane Krankheitsfreie Überleben betrug im Kontrollarm 37,3 Monate. Im Atezolizumab-Arm wurde der Median noch nicht erreicht.

Im Atezolizumab-Arm treten ebenfalls statistisch signifikant weniger DFS-Rezidive als im Kontrollarm auf (Relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,81];  $p = 0,0029$ ). Fernrezidive stellen im Kontrollarm die häufigste Art der Rezidive dar. Diese treten mehr als dreimal häufiger im Kontrollarm auf als unter Atezolizumab. Fernmetastasen sind für die betroffenen Patient:innen besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch durch den kurativen Therapieansatz endgültig gescheitert ist.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In dem zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patient:innen eine aktive Intervention (Atezolizumab) im Vergleich zur observativen Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten). Die Behandlung erfolgt in kurativer Absicht, das heißt mit dem Ziel die Patient:innen dauerhaft von ihrer Lungenkrebserkrankung zu heilen. Es ist daher davon auszugehen, dass unerwünschte Ereignisse (UE) in einer höheren Zahl auftreten als im Vergleich zu keiner aktiven Studienmedikation.

Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. In dieser Studie wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet. In der isolierten Betrachtung der Verträglichkeitsdaten der Zulassungspopulation zeigt sich ein Nachteil von Atezolizumab gegenüber keiner Intervention im Kontrollarm.

Die Verträglichkeit der Therapie mit Atezolizumab ist in Relation zu der kurativen Zielsetzung des Anwendungsgebietes und der erreichten Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung zu setzen. Insgesamt überwiegen die Vorteile der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab die möglichen erwartbaren und überwiegend reversiblen unerwünschten Ereignisse bei Weitem.

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

<b>IMpower010 Dimension/Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab n/N ( %)</b>	<b>Beobachtendes Abwarten n/N ( %)</b>	<b>Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>			
<i>Gesamtüberleben (OS) (Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021)</i>			
OS	10/106 (9,4) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	24/103 (23,3) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	HR <sup>a</sup> : 0,39 [0,18; 0,82]; p <sup>b</sup> = 0,0100
<i>Gesamtüberleben (OS) (Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022)</i>			
OS	15/106 (14,2) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	30/103 (29,1) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	HR <sup>a</sup> : 0,45 [0,24; 0,85]; p <sup>b</sup> = 0,0116
<b>Morbidität</b>			
<i>Krankheitsfreies Überleben (DFS) (Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021)</i>			
DFS	24/106 (22,6) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	45/103 (43,7) Median in Monaten [95 %-KI]: 37,3 [30,1; n.e.]	HR <sup>a</sup> : 0,49 [0,29; 0,81]; p <sup>b</sup> = 0,0045



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>IMpower010 Dimension/Endpunkt</b>	<b>Atezolizumab n/N ( %)</b>	<b>Beobachtendes Abwarten n/N ( %)</b>	<b>Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>
<i>Ergänzende Analysen (Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021)</i>			
DFS-Rate (inkl. Tod)	24/106 (22,6)	45/103 (43,7)	RR <sup>c</sup> : 0,53 [0,35; 0,81]; p <sup>d</sup> = 0,0029
Fernrezidiv	8/106 (7,5)	26/103 (25,2)	-
Verträglichkeit*			
<i>Generelle Verträglichkeit (Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022)</i>			
Patient:innen mit UE	99/104 (95,2)	71/101 (70,3)	HR <sup>c</sup> : 2,46 [1,80; 3,37], p <sup>b</sup> < 0,0001
Patient:innen mit UE Grad ≥ 3	21/104 (20,2)	11/101 (10,9)	HR <sup>c</sup> : 1,98 [0,95; 4,10], p <sup>b</sup> = 0,0624
<i>Patient:innen mit UE Grad 3</i>	20/104 (19,2)	9/101 (8,9)	HR <sup>c</sup> : 2,28 [1,04; 5,01], p <sup>b</sup> = 0,0346
<i>Patient:innen mit UE Grad 4</i>	4/104 (3,8)	3/101 (3,0)	HR <sup>c</sup> : 1,37 [0,31; 6,13], p <sup>b</sup> = 0,6784
<i>Patient:innen mit UE Grad 5</i>	0/104 (0)	0/101 (0)	n.b.
Patient:innen mit SUE	16/104 (15,4)	4/101 (4,0)	HR <sup>c</sup> : 4,15 [1,39; 12,42], p <sup>b</sup> = 0,0057
Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund UE	20/104 (19,2)	0/101 (0)	HR <sup>c</sup> : n.b. [0; n.b.], p <sup>b</sup> < 0,0001
<i>Spezifische Verträglichkeit (Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022)</i>			
Immunvermittelte Hepatitis	14/104 (13,5)	5/101 (5,0)	HR <sup>c</sup> : 2,87 [1,03; 7,97]; p <sup>b</sup> = 0,0342
Immunvermittelte Hypothyreose	16/104 (15,4)	0/101 (0)	HR <sup>c</sup> : n.b. [0; n.b.]; p <sup>b</sup> < 0,0001
Immunvermittelte Pneumonitis	6/104 (5,8)	0/101 (0)	HR <sup>c</sup> : n.b. [0; n.b.] <sup>f</sup> ; p <sup>b</sup> = 0,0149
Immunvermittelter Ausschlag	19/104 (18,3)	1/101 (1,0)	HR <sup>c</sup> : 20,54 [2,75; 153,44]; p <sup>b</sup> < 0,0001
Bei weiteren aufgetretenen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe auch Modul 4A).			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IMpower010 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab n/N ( %)	Beobachtendes Abwarten n/N ( %)	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert
<p>*Zulassungspopulation-SAF</p> <p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium</p> <p>d: Wald-Test</p> <p>e: Unstratifizierte Analyse</p> <p>n.b.: Nicht berechenbar; n.e.: Nicht erreicht.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Krankheitsfreie Überleben (DFS, Disease-free survival). Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das DFS wurde gemäß Fallzahlplanung bei 193 DFS-Ereignissen (geplant 190) in der Population von Patient:innen mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit einer PD-L1-Expression auf <math>\geq 1</math> % der Tumorzellen am 21. Januar 2021 vollzogen (im Folgenden bezeichnet als Zulassungsdatenschnitt). Daher sieht Roche den Analysezeitpunkt 21. Januar 2021 für das Krankheitsfreie Überleben als nutzenbewertungsrelevant an.</p> <p>Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Gesamtüberleben. Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das Gesamtüberleben wurde gemäß Fallzahlplanung bei 251 Todesfällen (geplant 254) in der ITT-Population am 18. April 2022 vollzogen (im Folgenden bezeichnet als zweiter Datenschnitt). Daher sieht Roche den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 für das Gesamtüberleben als nutzenbewertungsrelevant an.</p> <p>Die Verträglichkeitsendpunkte der Studie IMpower010 wurden sowohl für den Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021 als auch zum zweiten Datenschnitt am 18. April 2022 ausgewertet. Zur Bewertung der Verträglichkeit sieht Roche den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 als nutzenbewertungsrelevant an, da dieser Datenschnitt aufgrund der längeren Beobachtungszeit mehr Information enthält. DFS wurde nicht für den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 erhoben.</p>			

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p> <p>NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Patient:innen mit einem NSCLC in den frühen Stadien II-IIIa (nach UICC Version 7) haben einen kurativen Therapieanspruch, insbesondere nach vollständiger operativer Entfernung des Tumors. Da jedoch nach der vollständigen operativen Resektion weiterhin ein hohes Rezidivrisiko vorliegt, besteht zusätzlich die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Es treten bei fast der Hälfte der Patient:innen innerhalb von 3 Jahren Rezidive auf, die belastende Folgetherapien benötigen. Die betroffenen Patient:innen befinden sich nun im Allgemeinen in einer palliativen Situation ohne Hoffnung auf Heilung. Die Überlebensprognose verschlechtert sich deutlich.

Die Checkpoint-Inhibition durch den anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab bietet die Möglichkeit, verbleibende Tumorzellen nach Operation und Chemotherapie durch eine Aktivierung der körpereigenen Immunabwehr zu beseitigen und ein Wiederauftreten des Lungenkrebses zu verhindern.

Mit der Zulassungserweiterung von Atezolizumab für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie, steht diesen Patient:innen erstmals nach mehr als 20 Jahren Stillstand eine neue Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Atezolizumab verstärkt die Hoffnung auf Heilung: Das Auftreten von Rezidiven, insbesondere von Fernrezidiven, wird verhindert und das Gesamtüberleben verlängert.

Die pivotale Studie IMpower010 erlaubt als adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete kontrollierte, randomisierte, klinische Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen.

In der Studie IMpower010 zeigte sich ein patientenrelevanter Vorteil für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben: Das Risiko ein Rezidiv zu erleiden wurde unter Atezolizumab um 51 % verringert. Die gefürchteten Fernrezidive traten im Kontrollarm dreimal häufiger auf als unter Atezolizumab. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Fernmetastasen ist für die betroffenen Patient:innen besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch endgültig gescheitert ist. Für den Endpunkt **Krankheitsfreies Überleben** wird ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen beansprucht.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Der Vorteil im krankheitsfreien Überleben setzt sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben fort. Unter Atezolizumab wurde das Risiko zu versterben im Vergleich zur ZVT um 55 % gesenkt. Im Kontrollarm verstarben doppelt so viele Patient:innen. Der aktuelle Datenschnitt zeigt eine deutliche und konstante Trennung der Kaplan-Meier-Kurven und unterstreicht die Belastbarkeit der Ergebnisse. Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** wird ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen beansprucht.

Da Atezolizumab in der Studie IMpower010 mit einer observativen Vergleichstherapie verglichen wurde, traten im Interventionsarm erwartungsgemäß häufiger UE auf als im Kontrollarm, diese waren jedoch überwiegend reversibel. In der isolierten Betrachtung der Verträglichkeitsdaten der Zulassungspopulation zeigt sich ein **Nachteil** von Atezolizumab gegenüber keiner Intervention im Kontrollarm.

Die Verträglichkeit der Therapie mit Atezolizumab ist in Relation zu der kurativen Zielsetzung des Anwendungsgebietes und der erreichten Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung zu setzen. **Insgesamt überwiegen die Vorteile der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab den möglichen erwartbaren und reversiblen unerwünschten Ereignissen bei Weitem.**

**In der Gesamtschau zeigt sich für Atezolizumab ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Endpunkt	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab
<b>Mortalität (Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022)</b>		
<b>Gesamtüberleben (OS)*</b>	HR <sup>a</sup> : 0,45 [0,24; 0,85]; p <sup>b</sup> = 0,0116	Hinweis auf einen <b>erheblichen Zusatznutzen</b>
Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos unter einer Therapie mit Atezolizumab um 55 % im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten.		
<b>Morbidität (Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021)</b>		
<b>Krankheitsfreies Überleben (DFS)*</b>	HR <sup>a</sup> : 0,49 [0,29; 0,81]; p <sup>b</sup> = 0,0045	Hinweis auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos um 51 % unter einer Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten ein DFS-Ereignis (Rezidiv/neues primäres NSCLC sowie Tod ohne Rezidiv) zu erleiden. Die ergänzenden Analysen zum Krankheitsfreien Überleben bestätigen den deutlichen Vorteil.		
<u>Ergänzende Analyse zum DFS</u>		
<b>DFS-Rate*</b>	RR <sup>c</sup> : 0,53 [0,35; 0,81]; p <sup>d</sup> = 0,0029	
Die DFS-Rate (Rezidiv/neues primäres NSCLC sowie Tod ohne Rezidiv) ist unter einer Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten statistisch signifikant um 47 % reduziert. Fernrezidive traten mehr als dreimal häufiger im Kontrollarm auf als unter Atezolizumab.		
<b>Verträglichkeit** (Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022)</b>		
<b>Allgemeine Verträglichkeit</b>		Nachteil gegenüber Beobachtendem Abwarten
Patient:innen mit UE	HR <sup>e</sup> : 2,46 [1,80; 3,37], p <sup>b</sup> < 0,0001	
Patient:innen mit UE ≥ Grad 3	HR <sup>e</sup> : 1,98 [0,95; 4,10], p <sup>b</sup> = 0,0624	
Patient:innen mit SUE	HR <sup>e</sup> : 4,15 [1,39; 12,42], p <sup>b</sup> = 0,0057	
Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund UE	HR <sup>e</sup> : n.b. [0; n.b.] <sup>f</sup> , p <sup>b</sup> < 0,0001	
Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. Es wurden keine neuen therapielimitierenden UE beobachtet. Die überwiegende Mehrheit der UE und SUE war reversibel. Es trat kein UE Grad 5 auf.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab
<b>Spezifische Verträglichkeit</b>		
Immunvermittelte Hepatitis	HR <sup>e</sup> : 2,87 [1,03; 7,97]; p <sup>b</sup> = 0,0342	
Immunvermittelte Hypothyreose	HR <sup>e</sup> : n.b. [0; n.b.] <sup>f</sup> ; p <sup>b</sup> < 0,0001	
Immunvermittelte Pneumonitis	HR <sup>e</sup> : n.b. [0; n.b.] <sup>f</sup> ; p <sup>b</sup> = 0,0149	
Immunvermittelter Ausschlag	HR <sup>e</sup> : 20,54 [2,75; 153,44]; p <sup>b</sup> < 0,0001	
Bei weiteren aufgetretenen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die aufgetretenen AESI entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. Die aufgetretenen AESI waren größtenteils von mild bis moderater Ausprägung und mehrheitlich reversibel.		
<b>Zusatznutzen insgesamt</b>		<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<p>* Zulassungspopulation  ** Zulassungspopulation-SAF  a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht per eCRF, Krankheitsstadium per eCRF und Tumorhistologie per eCRF  b: Log-Rank-Test  c: Stratifiziertes Log-binomiales Regressionsmodell für das Relative Risiko, stratifiziert nach Geschlecht per eCRF, Krankheitsstadium per eCRF und Tumorhistologie per eCRF  d: Wald-Test  e: Unstratifizierte Analyse  f: ein sinnvoll interpretierbares HR konnte aufgrund zu geringer aufgetretener Ereignisse in einem Studienarm nicht berechnet werden  n.b.: Nicht berechenbar.</p>		

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

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

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

Die Zielpopulation für eine adjuvante Atezolizumab-Monotherapie umfasst erwachsene Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und einem hohen Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie, deren Tumoren keine EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen aufweisen.

In den frühen Stadien des NSCLC ist die Tumorausbreitung auf die umliegenden Lymphknoten oder angrenzende Strukturen der Lunge beschränkt. Eine Fernmetastasierung liegt nicht vor. Durch die vollständige Resektion des Tumors besteht ein kurativer Therapieanspruch. Um die Tumorfreiheit zu sichern, erhalten die Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko anschließend eine adjuvante Chemotherapie, um verbleibende Tumorzellen zu eliminieren. Die klare Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht ab dem postoperativen Stadium II nach Union for International Cancer Control (UICC) 7 bzw. ab dem Stadium IIB nach UICC 8.

Die Erläuterungen zur Definition des hohen Rezidivrisikos für das Anwendungsgebiet sind unter 5.1 der Tecentriq<sup>®</sup>-Fachinformation aufgeführt und umfassen die Patient:innen im postoperativen Stadium II-IIIa nach UICC 7. Zur Anwendung auf die aktuell gültige UICC-Version werden in der Tecentriq<sup>®</sup>-Fachinformationen die entsprechenden Tumorbeschreibungen in Bezug auf Größe, Lage und Infiltration umliegender Gewebe des Tumors sowie den Lymphknotenstatus unabhängig von den Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Deskriptoren und Stadien dargelegt. Aufgrund der aktuell geltenden UICC-Klassifikation nach der 8. Edition ergeben sich zwar Unterschiede in der Stadieneinteilung, jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der Indikation für eine adjuvante Chemotherapie, die sich aus der Tumorausbreitung und Lymphknotenbeteiligung ergibt.

Entsprechend der bisher gewonnenen Erkenntnisse bei der Behandlung von Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC sind Patient:innen, die ein NSCLC mit einer gezielt behandelbaren EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, nicht vom Anwendungsgebiet umfasst. Ebenso kommt die Therapie mit Atezolizumab im Anwendungsgebiet nur für Patient:innen in Betracht, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf  $\geq 50\%$  der Tumorzellen aufweisen.

---

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)*

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

Trotz pathologisch bestätigter vollständiger Resektion treten Rezidive auf. Durch das Auftreten eines Rezidivs geht in der Regel das kurative Therapieziel verloren und die Überlebensprognose verschlechtert sich deutlich. Die Vermeidung von Rezidiven und Verlängerung der Überlebenszeit sind erklärte Therapieziele der adjuvanten systemischen Therapie.

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

Als adjuvante Therapie für Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und adjuvanter platinhaltiger Chemotherapie bietet Atezolizumab eine patientenrelevante Verbesserung in Bezug auf die Rezidivrate, das Krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

*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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	592 – 688
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).	Erheblich	592 – 688
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	69.375,02 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand		

*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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patient:innen mit PD-L1-hochoxprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	Nicht bezifferbar
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt entweder 840 mg, einmal alle zwei Wochen intravenös verabreicht, oder 1.200 mg, einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht, oder 1.680 mg, einmal alle vier Wochen intravenös verabreicht.

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, für die adjuvante Behandlung des NSCLC Tecentriq für die Dauer von einem Jahr fortzusetzen, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

**Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, 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. Aus mikrobiologischer Sicht ist die zubereitete Infusionslösung sofort zu verwenden.

**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

- Patientenpass