

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 02.10.2019

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.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018.....	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Endpunkte mit relevanten Ergebnissen aus der RCT IMpower133, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018	18
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	Best supportive care
CE	Carboplatin und Etoposid
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete response)
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of objective response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage (Extensive stage small cell lung cancer)
FAS	Full analysis set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Risikoquotient (Hazard ratio)
IgG	Immunglobulin G
IRR	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (Infusion-related reaction)
KI	Konfidenzintervall
mAB	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal antibody)
MID	Minimale klinisch wichtige Differenz (Minimal important difference)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-1	Programmed death 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial response)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety analysis set
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom (Triple-negative breast cancer)
UC	Urothelkarzinom (Urothelial carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Dr. Florian Bleibler
Position:	Senior HTA & Value Strategy Manager
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 7624 / 14-2621
Fax:	+49 7624 / 14-3208
E-Mail:	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Atezolizumab
Handelsname:	Tecentriq®
ATC-Code:	L01XC32

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

Nach Dekaden fehlender Innovationen und nahezu unveränderter therapeutischer Möglichkeiten steht Atezolizumab (Tecentriq®), der weltweit erste für die klinische Tumorthapie verfügbare monoklonale Antikörper (mAB = Monoclonal antibody) gegen Programmed death-ligand 1 (PD-L1), nun auch für die Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC = Small cell lung cancer) im Stadium „Extensive Stage“ (ES) zur Verfügung.

Atezolizumab zählt zur Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren, die bei der Behandlung verschiedener Tumorentitäten zunehmend an Bedeutung gewinnen. Im Gegensatz zur herkömmlichen Chemotherapie oder auch einer zielgerichteten Therapie ist hier der Wirkstoff nicht selbst der Effektor, sondern er unterstützt die körpereigene Abwehr gegen die durch zytotoxische T-Lymphozyten als „fremd“ erkannten Tumorzellen. Der humanisierte Immunglobulin G 1 (IgG1)-Antikörper Atezolizumab blockiert zwei inhibitorische Checkpoints, die an der Suppression der körpereigenen Abwehr gegen Tumorzellen beteiligt sind: Die Verbindung zwischen dem Liganden PD-L1 und dem Rezeptor Programmed death 1 (PD-1) einerseits und dem Rezeptor B7.1 andererseits. Beide Checkpoints spielen eine wichtige Rolle im Krebsimmunzyklus.

Das SCLC ist ein hoch aggressiver, schnell wachsender Tumor, der unbehandelt in der Regel nach nur wenigen Wochen bis Monaten zum Tod führt.

Bisherige Standardtherapie beim ES-SCLC ist die platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Etoposid und einer Platinverbindung; ihr Wirkmechanismus ist unspezifisch zytotoxisch und betrifft alle sich teilenden Zellen. Durch die Zerstörung der Krebszellen bewirkt die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zytotoxische Therapie die Freisetzung von Krebszellantigenen und trägt so über eine durch den Tumorzellzerfall hervorgerufene Antigenfreisetzung zur Aktivierung des Krebsimmunzyklus bei.

Durch die Kombination der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab und einer zytotoxischen Chemotherapie kommt es zu einer sofortigen massenhaften Apoptose von Tumorzellen und einem massiven Anfall von Tumorzell-Antigenen, wodurch die verbleibende (oder rekurrende) Tumorzellpopulation gezielt, bereits ab der ersten Verabreichung, attackiert wird.

Die Erstlinien-Kombinationstherapie aus Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid (CE) stellt somit beim ES-SCLC einen einzigartigen und neuartigen Therapieansatz dar, der die Notwendigkeit einer schnellen Wirkung, bereits ab der ersten Verabreichung, mit der nachhaltigen körpereigenen Tumorabwehr durch die Aktivierung des Krebsimmunzyklus gezielt verbindet.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Tecentriq [®] in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).	03.09.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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 (siehe Abschnitt 5.1).</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>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; AWG: Anwendungsgebiet; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; UC: Urothelkarzinom</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	– Cisplatin und Etoposid <i>oder</i> – Carboplatin und Etoposid

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage

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

Ein erstes Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (zVT) fand am 12. Februar 2016 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2015-B-173, 26.11.2015). Vom G-BA wurde die zVT wie folgt mitgeteilt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Behandlung von Patienten mit unbehandeltem kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage (ES SCLC) ist:

- Cisplatin und Etoposid *oder* Carboplatin und Etoposid“

Ein weiteres Beratungsgespräch fand am 14. Februar 2019 statt (G-BA Beratungsanforderung 2018-B-259, 23.11.2018). In diesem Gespräch wurde die Aussage zur zVT aus der früheren Beratung bestätigt.

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 + Carboplatin + Etoposid (Atezolizumab + CE) gegenüber der zVT Placebo + Carboplatin + Etoposid (Placebo + CE) wurden im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers die Ergebnisse der direkt vergleichenden doppelblinden randomisierten kontrollierten internationalen multizentrischen Phase-III-Studie IMpower133 herangezogen. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte für alle patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit anhand des konfirmatorischen Analysezeitpunkts vom 24. April 2018.

Sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene weist die Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. 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 CE steht erwachsenen Patienten mit ES-SCLC als neue Behandlungsoption für die Erstlinientherapie erstmalig eine Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, welche die Prognose ihrer Erkrankung verbessern kann. Seit über 20 Jahren ist die Studie IMpower133 die erste Studie, die eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Therapie-Outcomes beim ES-SCLC gegenüber dem bisherigen Goldstandard CE zeigen konnte. Das Erreichen der beiden ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben (OS = Overall survival) und progressionsfreies Überleben (PFS = Progression-free survival) wurde international als Durchbruch in der Arzneimittelentwicklung beim ES-SCLC gesehen und führte noch vor Zulassung in den USA zur Aufnahme in die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie als neuer Therapiestandard.

Die nachfolgende Tabelle 1-8 fasst die Ergebnisse der Studie IMpower133 (Full analysis set (FAS) - bzw. Safety analysis set (SAF-Population)) zusammen:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. Es entspricht der im Studienbericht berichteten ITT-Population. Als primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit ist die SAF-Population relevant. Sie umfasst alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + CE-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“).

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, confirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

IMpower133 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)	Placebo mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert
Mortalität			
<i>Gesamtüberleben (OS) – FAS-Population</i>			
OS	104/201 (51,7) Median in Monaten [95%-KI]: 12,3 [10,8; 15,9]	134/202 (66,3) Median in Monaten [95%-KI]: 10,3 [9,3; 11,3]	HR ^a : 0,70 [0,54; 0,91] p ^b =0,0069
Morbidität			
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS, Prüfarzt-basiert) – FAS-Population</i>			
PFS	171/201 (85,1) Median in Monaten [95%-KI]: 5,2 [4,4; 5,6]	189/202 (93,6) Median in Monaten [95%-KI]: 4,3 [4,2; 4,5]	HR ^a : 0,77 [0,62; 0,96] p ^b =0,0170
<i>Objektive Ansprechrate (ORR, Prüfarzt-basiert, unbestätigt) – FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline</i>			
ORR	149/201 (74,1)	155/202 (76,7)	RR ^c : 0,97 [0,86; 1,08], p ^d =0,5441
<i>Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, Prüfarzt-basiert, unbestätigt) – FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline und objektivem Ansprechen (CR oder PR)</i>			
DOR	129/149 (86,6) Median in Monaten [95%-KI]: 4,1 [3,5; 4,2]	148/155 (95,5) Median in Monaten [95%-KI]: 3,1 [2,9; 3,9]	HR ^a : 0,73 [0,57; 0,94] p ^b =0,0125

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IMpower133 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)	Placebo mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30^{e,f} – FAS-Population</i>			
Fatigue	107/201 (53,2)	119/202 (58,9)	HR ^a : 0,88 [0,67; 1,15], p ^b =0,3321
Übelkeit und Erbrechen	98/201 (48,8)	99/202 (49,0)	HR ^a : 0,97 [0,73; 1,28], p ^b =0,8140
Schmerz	89/201 (44,3)	93/202 (46,0)	HR ^a : 0,90 [0,67; 1,21], p ^b =0,4900
Dyspnoe	63/201 (31,3)	72/202 (35,6)	HR ^a : 0,75 [0,53; 1,06], p ^b =0,1024
Schlaflosigkeit	71/201 (35,3)	74/202 (36,6)	HR ^a : 0,95 [0,69; 1,32], p ^b =0,7721
Appetitlosigkeit	87/201 (43,3)	85/202 (42,1)	HR ^a : 1,02 [0,75; 1,38], p ^b =0,9038
Verstopfung	87/201 (43,3)	89/202 (44,1)	HR ^a : 1,00 [0,74; 1,35], p ^b =0,9893
Diarrhoe	60/201 (29,9)	67/202 (33,2)	HR ^a : 0,85 [0,60; 1,21], p ^b =0,3618
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13^g – FAS-Population</i>			
Dyspnoe	90/201 (44,8)	103/202 (51,0)	HR ^a : 0,85 [0,64; 1,14], p ^b =0,2703
Husten	53/201 (26,4)	65/202 (32,2)	HR ^a : 0,76 [0,53; 1,10], p ^b =0,1421
Bluthusten	22/201 (10,9)	25/202 (12,4)	HR ^a : 0,81 [0,46; 1,44], p ^b =0,4727
Schmerzen (Brust)	66/201 (32,8)	65/202 (32,2)	HR ^a : 0,99 [0,70; 1,40], p ^b =0,9576
Schmerzen (Arm/Schulter)	78/201 (38,8)	80/202 (39,6)	HR ^a : 0,93 [0,68; 1,28], p ^b =0,6708
Schmerzen (andere)	84/201 (41,8)	79/202 (39,1)	HR ^a : 1,04 [0,77; 1,42], p ^b =0,7888
Mundschmerzen	63/201 (31,3)	71/202 (35,1)	HR ^a : 0,80 [0,57; 1,13], p ^b =0,2137
Schluckbeschwerden	49/201 (24,4)	61/202 (30,2)	HR ^a : 0,73 [0,50; 1,07], p ^b =0,1045
Periphere Neuropathie	87/201 (43,3)	79/202 (39,1)	HR ^a : 1,10 [0,81; 1,50], p ^b =0,5399
Alopezie	154/201 (76,6)	157/202 (77,7)	HR ^a : 1,08 [0,84; 1,37], p ^b =0,5625

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IMpower133 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)	Placebo mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert
<i>Subjektiver Gesundheitsstatus anhand der EQ-5D VAS^f – FAS-Population</i>			
EQ-5D VAS	94/201 (46,8)	83/202 (41,1)	HR ^a : 1,11 [0,82; 1,50], p ^b =0,4910
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30^f – FAS-Population</i>			
Globaler Gesundheitsstatus	88/201 (43,8)	81/202 (40,1)	HR ^a : 1,01 [0,74; 1,37], p ^b =0,9707
Rollenfunktion	103/201 (51,2)	98/202 (48,5)	HR ^a : 1,04 [0,79; 1,38], p ^b =0,7736
Körperliche Funktion	98/201 (48,8)	89/202 (44,1)	HR ^a : 1,10 [0,82; 1,47], p ^b =0,5401
Emotionale Funktion	66/201 (32,8)	74/202 (36,6)	HR ^a : 0,85 [0,61; 1,19], p ^b =0,3436
Kognitive Funktion	99/201 (49,3)	96/202 (47,5)	HR ^a : 1,00 [0,75; 1,34], p ^b =0,9789
Soziale Funktion	83/201 (41,3)	99/202 (49,0)	HR ^a : 0,73 [0,54; 0,98], p ^b =0,0381
Verträglichkeit – SAF-Population			
Patienten mit UE	198/198 (100)	189/196 (96,4)	HR ^g : 1,19 [0,97; 1,47], p ^b =0,1027
Patienten mit UE Grad 3 – 4	136/198 (68,7)	136/196 (69,4)	HR ^g : 1,07 [0,84; 1,37], p ^b =0,5697
<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	123/198 (62,1)	121/196 (61,7)	HR ^g : 1,10 [0,85; 1,42], p ^b =0,4549
<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	53/198 (26,8)	61/196 (31,1)	HR ^g : 0,86 [0,60; 1,25], p ^b =0,4277
Patienten mit UE Grad 5	4/198 (2,0)	11/196 (5,6)	HR ^g : 0,35 [0,11; 1,10], p ^b =0,0597
Patienten mit SUE	74/198 (37,4)	68/196 (34,7)	HR ^g : 1,12 [0,81; 1,56], p ^b =0,4944
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	22/198 (11,1)	6/196 (3,1)	HR ^g : 3,42 [1,38; 8,48], p ^b =0,0047

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IMpower133 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)	Placebo mit Carboplatin und Etoposid n/N (%)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Baseline b: Log-Rank-Test c: Log-binomiales Regressionsmodell 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 in der Kategorie Morbidität herangezogen f: MID: 10 Punkte g: Unstratifizierte Analyse CE: Carboplatin und Etoposid; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch wichtige Differenz; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Aufgrund der hohen Aggressivität und schlechten Prognose des ES-SCLC ist die kurative Behandlung für Patienten kein primäres Therapieziel mehr. Ziel der Behandlung stellt eine effektive Palliation dar, die tumorbedingte Symptome reduzieren, die Lebensqualität erhalten, das Ansprechen und die daraus resultierende Zeit bis zum Progress, sowie die Überlebenszeit verlängern soll.

In nachfolgender Tabelle 1-10 werden die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse der Studie IMpower133 dargestellt:

Tabelle 1-10: Endpunkte mit relevanten Ergebnissen aus der RCT IMpower133, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie
Mortalität		
Gesamtüberleben – FAS-Population	HR ^a : 0,70 [0,54; 0,91] p ^b =0,0069	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-bewertet) – FAS-Population	HR ^a : 0,77 [0,62; 0,96] p ^b =0,0170	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt ORR vor.		
Dauer des objektiven Ansprechens (Prüfarzt-bewertet, unbestätigt) – FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline und objektivem Ansprechen (CR oder PR)	HR ^a : 0,73 [0,57; 0,94] p ^b =0,0125	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30^c		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe vor. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.		Kein Zusatznutzen
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Symptomskalen Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie und Alopezie vor. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.		Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie
Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS		
Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands.		Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zum globalen Gesundheitsstatus, zur Rollenfunktion, zur körperlichen Funktion, zur emotionalen Funktion und zur kognitiven Funktion vor.		
Soziale Funktion	HR ^a : 0,73 [0,54; 0,98], p ^b =0,0381	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, diese wurde sogar verbessert.		
Verträglichkeit		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Patienten mit UE, Patienten mit UE Grad 3 – 4, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5 und Patienten mit SUE vor. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung der Verträglichkeit ^e .		Kein Zusatznutzen ^e
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE (SAF-Population)	HR ^d : 3,42 [1,38; 8,48], p ^b =0,0047	
Zusatznutzen insgesamt		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Baseline b: Log-Rank-Test c: 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 d: Unstratifizierte Analyse e: Siehe dazu Diskussion in Modul 4 im Abschnitt 4.3.1.3.1.4</p> <p>CE: Carboplatin und Etoposid; CR: Vollständiges Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Aus den in Tabelle 1-10 dargestellten Vorteilen ergibt sich ein klinisch hoch relevanter Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung mit Atezolizumab + CE für die gesamte Population von Patienten mit ES-SCLC.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der hohen qualitativen Ergebnissicherheit ist die Aussagekraft der Ergebnisse mindestens hinreichend für die Kategorie „Hinweis“.

Der Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit ES-SCLC begründet sich wie folgt:

Die Daten aus der Studie IMpower133 zeigen einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Patienten, der sich in einer 30%igen Verringerung des Sterberisikos unter der zusätzlichen Gabe von Atezolizumab in Kombination mit der Standard-Chemotherapie aus CE manifestiert.

Das ES-SCLC ist eine sehr aggressive Tumorerkrankung und führt unbehandelt in der Regel nach wenigen Wochen bis Monaten zum Tod. Im Vordergrund der Therapie steht daher neben einer Verlängerung der Überlebenszeit ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch die Verzögerung der Krankheitsprogression einerseits sowie einer verzögerten Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität andererseits. Zwar sprechen Patienten in der Regel gut auf die Standard-Chemotherapie an, erleben allerdings nach dem initialen Ansprechen ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse in der Dimension Morbidität für Patienten mit ES-SCLC von besonderer Bedeutung.

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Atezolizumab + CE Arm verglichen mit Patienten im Placebo + CE-Arm, welcher sich in einem um 23% reduzierten Risiko, einen Progress zu erleiden, darstellt. Des Weiteren sprachen Patienten im Atezolizumab + CE Arm signifikant länger als im Placebo + CE-Arm auf die Therapie an.

Bezüglich der Symptomatik und des subjektiven Gesundheitszustands, erhoben mit den Fragebögen des European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), des European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13) und der visuellen Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens (EQ-5D VAS), konnten weder signifikante Vorteile noch Nachteile unter der Therapie mit Atezolizumab + CE gegenüber der Therapie mit Placebo + CE festgestellt werden. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CE führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik und des subjektiven Gesundheitszustands. Dies ist, wie zuvor beschrieben, im palliativen Behandlungssetting von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne zusätzliche Symptome oder Verschlechterungen ihres Gesundheitszustands wahrnehmen zu müssen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMpower133 anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Sie wurde trotz zusätzlicher Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CE nicht verschlechtert, sondern aufrechterhalten. In Bezug auf die soziale Funktion war die gesundheitsbezogene Lebensqualität sogar verbessert,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ein signifikanter Vorteil lag in der Skala „soziale Funktion“ vor. Alle weiteren Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Unter Berücksichtigung der Therapiephase, in welcher sich ES-SCLC Patienten befinden, ist die leichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Therapie mit Atezolizumab + CE ein relevantes und für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigendes Ergebnis.

In der Dimension Verträglichkeit ist ein Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Chemotherapie (Placebo + CE) nicht zu erwarten, da die Patienten die Chemotherapie auch im Prüfarm (Atezolizumab + CE) erhalten. Bemerkenswert ist, dass die zusätzliche Behandlung mit Atezolizumab nicht zu Unterschieden in den unerwünschten Ereignissen (jegliche UE), UE Grad 3 und 4 (schwere UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und UE Grad 5 führte. Der einzige statistisch signifikante Nachteil ergab sich beim Endpunkt „Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE“. Eine differenzierte Betrachtung zeigt, dass die Abbrüche überwiegend die Behandlung mit Atezolizumab bzw. Placebo betrafen. Somit konnte eine onkologische Therapie mit mindestens einer der weiteren Studienmedikationen bei einem Großteil der Patienten fortgeführt werden und es musste auf kein vom Standard abweichendes neues Therapiekonzept umgestellt werden. Ein Therapieabbruch der gesamten Studienmedikation wurde bei einer zwischen den Armen vergleichbaren und lediglich geringen Anzahl von Patienten erforderlich. Die detaillierte Analyse der UE, die zum Behandlungsabbruch mindestens einer Studienmedikation führten, zeigt, dass die Gründe für den Behandlungsabbruch mit Atezolizumab zum größten Teil in Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion (IRR = Infusion-related reaction) lagen. IRR stellen gut behandelbare und erwartete UE einer Antikörpertherapie dar. Alle in der IMpower133-Studie aufgetretenen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion waren den Schweregraden 1-3 zuzuordnen, reversibel sowie ohne Folgeschäden. Somit ergibt sich in der Dimension Verträglichkeit kein patientenrelevanter Nachteil.

Subgruppenanalysen ergaben für keinen der Endpunkte mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Hinweise auf eine Effektmodifikation, sodass der Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation im gegenständlichen Anwendungsgebiet festzustellen ist.

Die Studie IMpower133 ist seit 20 Jahren die erste Studie, die eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Therapieoutcomes für Patienten mit einer hoch aggressiven Tumorerkrankung zeigen konnte. Dies führte dazu, dass die Ergebnisse von nationalen sowie internationalen Fachgesellschaften als bahnbrechend angesehen werden. Nach bereits frühzeitiger Aufnahme als neuer Therapiestandard in der amerikanischen NCCN-Leitlinie ist zu erwarten, dass die Kombination aus Atezolizumab mit CE den neuen Goldstandard in der Behandlung des ES-SCLC darstellen wird.

In der Gesamtschau leitet sich der Zusatznutzen der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in Kombination mit CE gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit CE aus folgenden Ergebnissen ab:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- (Mindestens) Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** im **Gesamtüberleben**, aufgrund klinisch relevanter und signifikanter Vorteile
- (Mindestens) Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** in der **Morbidität**
- (Mindestens) Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** in der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität**
- **Kein Zusatznutzen** in der **Verträglichkeit**

Unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Evidenz ergibt sich somit für die gesamte Zielpopulation ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit CE gegenüber der zVT CE.

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 ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.

Das SCLC macht etwa 12-17% der Lungenkarzinome aus (ca. 10.000 Neuerkrankungen wurden für das Jahr 2018 vom Robert Koch-Institut [RKI] prognostiziert) und stellt die mit Abstand gefährlichste Lungenkrebsform dar. Das typische Erkrankungsalter liegt bei 60-80 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, wobei sich dieser Unterschied in den letzten Dekaden verringert hat. Die Diagnose des SCLC wird aufgrund seines sehr raschen Wachstums häufig – in etwa 70-75% der Fälle – erst im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) gestellt, in dem eine lokale Therapie durch Operation oder Bestrahlung schon nicht mehr in Frage kommt.

Jedoch ist auch bei frühzeitiger Entdeckung die 5-Jahres-Überlebensrate sehr gering und beträgt für das lokalisierte SCLC 27,3%, für das regional begrenzte SCLC 15,6% und für das SCLC mit Fernmetastasen 2,8%. Ohne Therapie führt das ES-SCLC rasch und fast unausweichlich innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten zum Tod.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.

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)

Während in den letzten Jahren für die Behandlung des nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC = Non-small cell lung cancer) durch die Einführung moderner Target- und Immuntherapien rapide Fortschritte gemacht wurden und sich die Prognose deutlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verbessert hat, blieben die therapeutischen Möglichkeiten bei einer Erkrankung an einem SCLC über die vergangenen 30 Jahre nahezu unverändert. Somit ist der therapeutische Bedarf noch immer sehr hoch. Derzeit gibt es in Deutschland auch keine zugelassene Immun- oder zielgerichtete Therapie in der Behandlung des ES-SCLC.

Die Kombinationschemotherapie bestehend aus Platinverbindung (Cisplatin oder Carboplatin) und Etoposid ist derzeit die einzige in Deutschland zugelassene und in Leitlinien empfohlene Therapie für die Erstlinienbehandlung. Auf diese Therapie spricht das SCLC meist an, es kommt allerdings typischerweise rasch zu einem Fortschreiten der Erkrankung, sodass die Prognose des SCLC sehr schlecht ist.

Durch die Kombination der Krebsimmuntherapie Atezolizumab mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Etoposid und einer Platinverbindung) setzt die Wirkung bereits ab der ersten Verabreichung ein. Dies führt zu einer sofortigen massenhaften Apoptose von Tumorzellen und einem massiven Anfall von Tumorzell-Antigenen, wodurch die verbleibende (oder rekurrende) Tumorzellpopulation gezielt attackiert wird. Durch diesen Wirkmechanismus konnte die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin plus Etoposid in der randomisierten kontrollierten Studie (RCT = Randomized controlled trial) IMpower133 das Sterberisiko der Patienten signifikant und klinisch bedeutsam um 30% gegenüber dem bisherigen Standard CE reduzieren. Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass diese Verbesserung im Überleben nicht mit einer schlechteren Verträglichkeit einherging und die Lebensqualität dabei erhalten blieb. Insgesamt ist die Kombinationstherapie von Atezolizumab mit Carboplatin plus Etoposid eine wichtige und vor dem Hintergrund des noch immer hohen medizinischen Bedarfs bedeutungsvolle neue Therapieoption für Patienten und behandelnde Ärzte im ES-SCLC.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: 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 ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	7.320 (7.276-8.552)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: 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 ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Erwachsene Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) in Erstlinienbehandlung	Beträchtlich	7.320 (7.276-8.552)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

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 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	80.230,33 €	587.286.016 € (583.755.881 €– 686.221.127 €)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
587.286.016 € (583.755.881 €-686.221.127 €)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Erwachsene Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) in Erstlinienbehandlung	80.230,33 €	587.286.016 € (583.755.881 €– 686.221.127 €)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
587.286.016 € (583.755.881 €–686.221.127 €)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Induktionstherapie mit Carboplatin + Etoposid	Erwachsene Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) in Erstlinienbehandlung	3.789,32 €	27.737.823 € (27.571.092 €- 32.497.609 €)
	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Induktionstherapie mit Cisplatin + Etoposid	Erwachsene Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) in Erstlinienbehandlung	2.407,40 €	17.622.168 € (17.516.242 €- 20.588.085 €)
	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Erhaltungstherapie mit BSC	Erwachsene Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) in Erstlinienbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

BSC: Best Supportive Care; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage;

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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).

Während der Induktionsphase beträgt die empfohlene Dosis von Tecentriq 1.200 mg verabreicht als intravenöse Infusion, gefolgt von Carboplatin und danach Etoposid als intravenöse Infusion an Tag 1. Etoposid wird ebenfalls als intravenöse Infusion an den Tagen 2 und 3 verabreicht. Dieses Schema wird alle drei Wochen über vier Zyklen angewendet. Auf die Induktionsphase folgt eine Erhaltungsphase ohne Chemotherapie, während der Tecentriq 1.200 mg alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

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

Für ES-SCLC wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. Eine Weiterbehandlung über eine Krankheitsprogression hinaus kann nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von Nebenwirkungen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, 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.