

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

*Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem
lokal fortgeschrittenen oder metastasierten
nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach
vorheriger Chemotherapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	54
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	56
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	73
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	73
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	78
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	87
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	94
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	95
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	100
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	100
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	113
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	116
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	137
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	137
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	137

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Symptome eines Lungenkarzinoms (modifiziert nach [38]).....	23
Tabelle 3-2: Allgemeinzustand nach ECOG-PS/WHO-Performance Status [40]	24
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation von Lungenkarzinomen.....	25
Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC	27
Tabelle 3-5: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen bei ICD-10 C33–34 für die Jahre 2011–2013 [108].....	35
Tabelle 3-6: Epidemiologische Kennzahlen für das Lungenkarzinom (C33-C34), Deutschland, 2013; zum Vergleich ausgewählte Ergebnisse für die Europäische Union (EU), 2012 (Inzidenz) bzw. 2013 (Mortalität) [1]	36
Tabelle 3-7: Geschätzte altersspezifische Neuerkrankungen und Inzidenzraten (pro 100.000 Einwohner) für Deutschland in den Jahren 2012-2013; ICD-10 C33-34 (gezeigt sind die zwei letzten verfügbaren Jahre) [110, 111]	37
Tabelle 3-8: Beobachtetes und relatives Überleben von Patienten mit NSCLC nach UICC im Zeitraum 1998-2014 (N=12.728) [5]	39
Tabelle 3-9: Unsicherheitsspanne der Größe der Atezolizumab-Zielpopulation.....	49
Tabelle 3-10: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Atezolizumab- Zielpopulation	50
Tabelle 3-11: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2009-2015	51
Tabelle 3-12: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2016-2022	53
Tabelle 3-13: Geschätzte Entwicklung der Atezolizumab-Zielpopulation für die Jahre 2017-2022 [113].....	54
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	55
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten die für eine Therapie mit Atezolizumab infrage kommen, Prognose für 2017	56
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	57
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)....	75
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)	77
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)	78
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT.....	82
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT, sonstige GKV- Leistungen	86
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)	88
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	90

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	91
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	93
Tabelle 3-26: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen	101
Tabelle 3-27: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersstandardisierte Mortalitätsraten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34), in Deutschland, Skandinavien und den USA, nach Geschlecht, 1970–2014. Quellen: Statistisches Bundesamt, Association of the Nordic Cancer Registries, Centers for Disease Control and Prevention (USA)	38
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells (UICC IIIB/IV nach UICC 7)	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L/2L	Erste/zweite Therapielinie
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AST	Aspartataminotransferase
ATA	Anti-Therapeutische Antikörper
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AVWG	Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B
BSC	Best-Supportive-Care
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DCO	Death Certificate Only
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EML4	Echinoderm Microtubule associated Protein like 4
EPAR	European Public Assessment Report
ErbB	Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog

Abkürzung	Bedeutung
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister e. V.
GKR	Gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GoR	Grade of Recommendation
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Classification of Diseases
IgG1	Immunglobulin G1
IU	International Unit
k. A.	Keine Angaben
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma-Gen
LoE	Level of Evidence
M	Metastase
N	Lymphknotenmetastase
n	Anzahl der Patienten
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NIS	Nicht-Interventionelle Studie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAES	Post-Authorisation Efficacy Studies
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase

Abkürzung	Bedeutung
PE	Polyethylen
PO	Polyolefin
PVC	Polyvinylchlorid
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
ROS1	C-Ros Oncogene 1
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
T	Tumorgröße
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TRM	Tumorregister München
TSH	Thyrotropin stimulierendes Hormon
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Dieses Dossier wird erstellt für Atezolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) oder Translokationen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben [1]. Dazu wird von der Roche Pharma AG (im Folgenden Roche) für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, oder Nivolumab (im Folgenden Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie) angezeigt ist, in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Beratung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gewählt.

Für Patienten, für die keine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie angezeigt ist, folgt Roche ebenfalls der Meinung des G-BA, der für diese Patienten Best-Supportive-Care (BSC) als zVT ansieht.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zu Atezolizumab im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie fand am 26. August 2016 statt (Beratungsanforderung 2015-B-077) [2]. In diesem Gespräch wurden folgende zVT anhand der formalen Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) [3] festgelegt:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib, Crizotinib oder Nivolumab angezeigt ist:
 - Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie; Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie)
- oder

- Gefitinib oder Erlotinib
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib
(nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib, Crizotinib und Nivolumab nicht angezeigt ist:

- BSC

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die zVT wurde für das Beratungsgespräch anhand der Kriterien des G-BA für die Bestimmung der zVT hergeleitet:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1) Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2) Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.
- 3) Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
- 4) Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ (5. Kapitel § 6 Abs. 3 Nr. 1-4 VerfO, [3]).

Seit der Beratung durch den G-BA sind folgende, die Kriterien betreffende Änderungen eingetreten:

zu Kriterium 1)

Folgende Arzneimittel wurden seit dem Zeitpunkt der Beratungsanforderung für Atezolizumab für die NSCLC-Therapie zugelassen:

- Crizotinib ist zur Behandlung des C-Ros Oncogene 1 (ROS1)-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (neues Anwendungsgebiet) zugelassen [4].
- Pembrolizumab ist zur Behandlung des NSCLC mit Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren zugelassen. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben [5].
- Alectinib wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden [6].

zu Kriterium 2)

Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im Anwendungsgebiet von Atezolizumab weiterhin nicht angezeigt.

zu Kriterium 3)

Für folgende Arzneimittel, die sich zum Zeitpunkt der Erstellung der Beratungsanforderung zu Atezolizumab in der Bewertung befanden, lag entsprechend noch kein Beschluss des G-BA im Hinblick auf den jeweiligen Zusatznutzen vor: Afatinib (neues Anwendungsgebiet: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie), Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie), Osimertinib, Pembrolizumab und Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet – Lungenkarzinom). In den zwischenzeitlich veröffentlichten Beschlussfassungen des G-BA erhielten Afatinib [7] und Osimertinib [8] gegenüber den jeweiligen zVT keinen Zusatznutzen, ebenso wie Ramucirumab gegenüber der zVT Docetaxel [9]. Nivolumab erhielt bei nicht-plattenepithelialer Histologie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT Docetaxel (gegenüber BSC ist kein Zusatznutzen belegt) [10]. Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC) erhielt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT Docetaxel (ein Zusatznutzen gegenüber BSC ist nicht belegt) [11]. Crizotinib erhielt im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen ROS1-positiven NSCLC gegenüber der jeweiligen zVT keinen Zusatznutzen [12]. Des Weiteren erhielt Crizotinib im Rahmen einer Neubewertung im Anwendungsgebiet des vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen [13].

zu Kriterium 4)

Seit dem Beratungsgespräch mit dem G-BA wurden überarbeitete Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) sowie der European Society for Medical Oncology (ESMO) publiziert. Im Folgenden wird darüber hinaus zum allgemeinen Verständnis der Therapie des NSCLC auch auf weitere Leitlinien eingegangen.

Laut Leitlinienempfehlungen wird prinzipiell für Patienten, deren NSCLC keine aktivierenden ALK-, ROS1- oder EGFR-Mutationen oder Translokationen aufweist, eine

platinbasierte Chemotherapie für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC empfohlen [14-16]. Entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten im Indikationsgebiet von Atezolizumab im Rahmen der Erstlinienchemotherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben. Dies deckt sich mit Informationen, die aus jüngeren G-BA-Nutzenbewertungsverfahren in der gleichen Indikation zu entnehmen sind [17, 18].

Für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die nach Versagen einer Chemotherapie prinzipiell für eine weitere Chemotherapie geeignet sind, werden entsprechend den Leitlinien unter anderem Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie [19]) empfohlen [14-16, 20]. Derzeit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob und mit welchem Empfehlungsgrad Arzneimittel, die seit Fertigstellung der inzwischen ungültigen und in Überarbeitung befindlichen Fassung der S3-Leitlinie zugelassen wurden, Einzug in die Empfehlungen dieser Leitlinie finden werden. Die aktuellen Leitlinien der DGHO, der ESMO und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wurden bereits im Hinblick auf neu zugelassene Substanzen aktualisiert. Entsprechend werden (in Abhängigkeit von den vorliegenden Mutationen/Translokationen und der jeweiligen Vorbehandlung) neben Nivolumab, Erlotinib sowie Nintedanib (in Kombination mit Docetaxel bei Adenokarzinom-Histologie) mit Osimertinib, Pembrolizumab und Ramucirumab (in Kombination mit Docetaxel) weitere Therapieoptionen in der Zweitlinienbehandlung des NSCLC empfohlen [14-16].

Patienten mit Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation sollten eine adäquate zielgerichtete Therapie vor Beginn einer systemischen Chemotherapie erhalten haben (EGFR-mutiertes NSCLC: Afatinib, Erlotinib und Gefitinib; ALK-transloziertes und ROS1-transloziertes NSCLC: Crizotinib) [14-16].

Nachfolgend werden die Aussagen der oben genannten Leitlinien DGHO, ESMO und NCCN mit Nennung des Empfehlungsgrades für das Anwendungsgebiet dargestellt.

Allgemeine Aussagen

- Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) 0-2 sollte eine Zweitlinienchemotherapie angeboten werden: ESMO 2016 (Level of Evidence [LoE]: I, Grade of Recommendation [GoR]: A)
- Docetaxel unabhängig von der Histologie ESMO 2016 (LoE: I, GoR: B), NCCN 2017: Kategorie 2A
- Gemcitabin NCCN 2017: Kategorie 2A
- Ramucirumab bei Patienten in der Zweitlinie unabhängig von Histologie: DGHO 2017 (LoE: keine Angaben [k. A.], GoR: k. A.) bzw. Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel: ESMO 2016 (LoE: II, GoR: B), NCCN 2017: Kategorie 2A

Zweitlinientherapie bei Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne aktivierende ALK-, ROS1- oder EGFR-Aberrationen

- Pemetrexed für Nicht-Plattenepithelkarzinome ESMO 2016 (LoE: I, GoR: B), NCCN 2017: Kategorie 2A
- Patienten mit Adenokarzinom: Docetaxel plus Nintedanib DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.), ESMO 2016 (LoE: II, GoR: B)
- Therapie mit anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antikörper Nivolumab DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.), ESMO 2016 (LoE: I, GoR: B), NCCN 2017 (ohne Angabe zum PD-L1-Expressionsstatus): Kategorie 1
- Pembrolizumab DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.), ESMO 2016 (LoE: I, GoR: A), NCCN 2017: Kategorie 1
- Atezolizumab NCCN 2017: Kategorie 1
- Für Patienten, die keine Chemotherapie erhalten können, stellt Erlotinib eine Therapieoption dar: ESMO 2016 (LoE: II, GoR: C)

Zweitlinientherapie für Plattenepithelkarzinom ohne aktivierende ALK, ROS1 oder EGFR-Aberrationen

- Zweitlinientherapie mit Nivolumab unabhängig von PD-L1-Expression DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.), ESMO 2016 (LoE: I, GoR: A), NCCN 2017: Kategorie 1
- Pembrolizumab (ohne Verlängerung des Gesamtüberlebens) DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.), NCCN 2017 (ohne Hinweis auf Gesamtüberleben): Kategorie 1
- Atezolizumab NCCN 2017: Kategorie 2A,
- Ramucirumab DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.)
- Ramucirumab plus Docetaxel NCCN 2017: Kategorie 2A
- Afatinib (Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Erlotinib) und Erlotinib; DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.)
- Docetaxel NCCN 2017: Kategorie 2A
- Gemcitabin NCCN 2017: Kategorie 2A

Zweitlinientherapie des ALK-positiven NSCLC

- Crizotinib wenn nicht in Erstlinie: DGHO 2017 (LoE: I, GoR: A) ESMO 2016 (LoE: I, GoR: A)
- Bei asymptomatischen Patienten mit Progress nach Crizotinib Therapiefortführung: NCCN 2017: Kategorie 2A
- Nach Crizotinib Erstlinientherapie: Ceritinib DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.), ESMO 2016 (LoE: III, GoR: A), NCCN 2017: Kategorie 2A

- Alectinib NCCN 2017 Kategorie 2A, (ESMO-Empfehlung erfolgte zu einer Zeit, als Alectinib noch nicht zugelassen war mit Hinweis auf klinische Entwicklung)
- Alectinib, Lorlatinib und Brigatinib (in klinischer Prüfung befindlich) DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.)
- Chemotherapie DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.)

Zweitlinientherapie der ROS1-Translokation

- Pemetrexedhaltige Chemotherapie DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.), Bei PD-L1 Expression >50% Pembrolizumab; NCCN 2017: Kategorie 1

Zweitlinientherapie des EGFR-Mutations-positiven NSCLC

- Nach erworbener Resistenz gegen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und Nachweis einer EGFR T790M: Osimertinib DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.), ESMO 2016 (LoE: III, GoR: A), NCCN 2017: Kategorie 2A
- Ansonsten Zweitlinientherapie wie bei Wildtyp DGHO 2017 (LoE: k. A., GoR: k. A.), bzw. Therapie wie Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom oder wie bei PD-L1-Expressionsstatus >50%: NCCN 2017: Kategorie 2A
- Nach Erstlinientherapie mit einem TKI empfiehlt ESMO eine platinhaltige Chemotherapie-Doublette ESMO 2016 (LoE: I, GoR: A)
- NCCN 2017: Fortsetzung einer Therapie mit Erlotinib, Afatinib oder Gefitinib bei asymptomatischem Progress oder symptomatischen Hirnmetastasen (neben lokaler Therapie) oder isolierten systemischen Metastasen, Kategorie 2A

Zum Zeitpunkt der Beratungsanforderung war kein Arzneimittel im Anwendungsgebiet auf den ausschließlichen Einsatz bei PD-L1-positivem NSCLC limitiert. Zwischenzeitlich hat Pembrolizumab die Zulassung für das Anwendungsgebiet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie erhalten [5]. Pembrolizumab stellt somit eine für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgungsrealität allerdings noch sehr neue Behandlungsoption dar. In den relevanten Leitlinien wird diese Option bislang zwar inzwischen empfohlen [14-16, 20], der therapeutische Stellenwert ist derzeit aber noch nicht beurteilbar. Daher kann davon ausgegangen werden, dass Pembrolizumab keinen Einfluss auf die Wahl der zVT für Atezolizumab hat.

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zu einer Änderung des geplanten Anwendungsgebietes von „Atezolizumab ist für die Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie angezeigt“ zu „Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven

Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben“ [1].

Laut vorliegendem Anwendungsgebiet sollten demnach Patienten mit EGFR-positiven Mutationen oder ALK-Translokationen vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben. In Analogie zu den entsprechenden Ausführungen des G-BA in den tragenden Gründen zum Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab [21] geht Roche davon aus, dass die dort angeführten Einschränkungen der möglichen zVT auch auf das Nutzenbewertungsverfahren von Atezolizumab anzuwenden sind. Entsprechend werden die vom G-BA im Beratungsgespräch zu Atezolizumab benannten Wirkstoffe Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht weiter als zVT berücksichtigt (z. B. in Abschnitt 3.3).

Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die im Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab erfolgte Ausweitung der zVT hinsichtlich der Anwendung von Nivolumab unabhängig von der Tumorhistologie (plattenepithelial/nicht-plattenepithelial), ebenfalls auf das Verfahren von Atezolizumab anzuwenden ist.

Somit ergeben sich folgende zVT [2, 21]:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:
 - Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:
 - BSC
Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Zusammenfassung

Ceritinib, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Pembrolizumab, Ramucirumab und Alectinib stellen im Anwendungsgebiet recht neue Behandlungsoptionen dar, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Osimertinib und Ramucirumab erhielten zudem im Rahmen der Bewertung durch den G-BA keinen Zusatznutzen [8, 9, 22]. Alectinib ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht bewertet.

Entsprechend folgt Roche dem G-BA bei der Festlegung der zVT für Patienten, für die eine Therapie mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie im Anwendungsgebiet in Frage

kommt. Roche betrachtet die in der Studie GO28915 (OAK) verwendete Vergleichstherapie Docetaxel für diese Population als adäquate zVT.

Ebenso folgt Roche dem G-BA, dass für Patienten, für die eine Therapie mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie im Anwendungsgebiet nicht angezeigt ist, BSC die zVT darstellt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe im zu untersuchenden Anwendungsgebiet wurden über das Arzneimittelinformationssystem (AMIS)-Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) und über die Rote Liste ermittelt. Das konkrete Anwendungsgebiet wurde anhand der Fachinformation (www.fachinfo.de) des jeweiligen Wirkstoffes ermittelt. Welche medikamentösen Therapien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet darstellen, wurde vornehmlich anhand der als im Anwendungsgebiet relevant erachteten Leitlinien ermittelt. Anhand der Webseite des G-BA (www.g-ba.de) wurde ermittelt, ob für die infrage kommenden Arzneimittel ein patientenrelevanter Zusatznutzen von der Behörde festgestellt wurde.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration Limited Fachinformation Tecentriq[®] 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Atezolizumab). Stand: September 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-077. 20. Oktober 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 7. August [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/> [Zugriff: 23.08.2017]. 2017.
4. Pfizer Limited Fachinformation Xalkori[®] 200/250 mg Hartkapseln (Crizotinib). Stand: November 2016.
5. Merck Sharp & Dohme Limited Fachinformation Keytruda[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2017.
6. Roche Registration Limited Fachinformation Alecensa[®] (Alectinib). Stand: Juni 2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib (neues Anwendungsgebiet). 20. Oktober [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2729/2016-10-20_AM-RL-XII_Afatinib_D-226_BAnz.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib. 15. September [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet). 1. September [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2696/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_D-217_BAnz.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 20. Oktober [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2733/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_BAnz.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie). 2. Februar [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2853/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_BAnz.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2017.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). 16. März [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2879/2017-03-16_AM-RL-XII_Crizotinib_D-261_BAnz.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2017.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib. 15. Dezember [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2802/2016-12-15_AM-RL-XII_Crizotinib_D-240_BAnz.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.

14. Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., Gautschi, O., Hilbe, W. et al. Onkopedia Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017.

15. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 8.2017 – 14. Juli 2017.

16. Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., Cufer, T., Ekman, S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(suppl 5): v1-v27.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib. 18. Juni [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_TrG.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2015.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 4. Februar [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.

19. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Alimta® 100 mg/500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed). Stand: Januar 2017.

20. Goekenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., Branscheid, D., Flentje, M. et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie 2010; 64 Suppl 2: e1-164.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie). 2. Februar [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_TrG.pdf [Zugriff: 29.08.2017]. 2017.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib. 17. Dezember [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2414/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171_BAnz.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2015.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung und ihres Verlaufs

Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen. Im Jahr 2013 betrug die Anzahl an Neuerkrankungen in Deutschland etwa 53.500 Patienten [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom mit einem Anteil von 24,8% die häufigste krebsbedingte Todesursache, bei Frauen nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste mit einem Anteil von 14,6% [2].

Unbehandelt ist die Prognose des NSCLC mit einer mittleren Überlebenszeit von sieben Monaten (7,15 [95%-Konfidenzintervall: 5,87; 8,42]) ungünstig [3]. Laut Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) betragen die gemittelten 5-Jahres-Überlebensraten nur 16% für betroffene Männer und 21% für betroffene Frauen [1]. 60% der Patienten mit NSCLC befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium [4]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt mit fortschreitendem Krankheitsstadium deutlich [5].

Seit Langem gilt das Rauchen als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen. Laut Einschätzung der International Agency for Research on Cancer steigt das Risiko für die Entstehung von Lungenkarzinomen jedweder histologischer Ausprägung bei beiden Geschlechtern proportional zur Exposition – d. h. mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten sowie der Dauer des Nikotinkonsums – an [6]. So haben beispielsweise aktive männliche Raucher ein 24-fach höheres Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln, als lebenslange Nichtraucher [7]. Unter Passivrauchern ist das Risiko ebenfalls erhöht [8]. Neben dem Rauchen zählen die Exposition gegenüber Radon oder ionisierender Strahlung sowie Belastungen durch partikuläre Luftverschmutzung oder Dieselmotorabgase zu den Risikofaktoren [9]. Da für diese Faktoren das Risiko mit Menge und Dauer der Belastung korreliert, sind besonders beruflich stärker exponierte Personen gefährdet. Eine berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen wird für etwa 10-16% aller Fälle von Lungenkarzinomen verantwortlich gemacht [10].

Histologie und molekularpathologische Charakteristika

Das Lungenkarzinom hat seinen Ursprungsort im respiratorischen Epithel. Es werden zwei histologische Hauptformen unterschieden: Das NSCLC ist mit etwa 80-85% am häufigsten

vertreten (siehe Abschnitt 3.2.3), mit 10–15% kommt das kleinzellige Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer; SCLC) seltener vor. Weitere Formen wie Karzinoide nehmen nur einen geringen Anteil unter 5% ein [11]. Die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC ist klinisch besonders wichtig, da zur Behandlung unterschiedliche Strategien erforderlich sind [9]. Innerhalb der Gruppe der NSCLC bilden Adenokarzinome mit 40% den häufigsten Subtyp, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit 25-30%, großzelligen Karzinomen mit 10-15% und anderen Subtypen mit weniger als 15% [11].

In den letzten Jahren hat darüber hinaus die Einteilung des NSCLC anhand molekularpathologischer Charakteristika, wie beispielsweise unterschiedlicher kanzerogener Veränderungen des Zellgenoms, an Bedeutung gewonnen. Es sind besonders solche Veränderungen von Interesse, die eine Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit auf bestimmte Therapien ermöglichen oder die selbst als therapeutisches Ziel dienen können [12-15]. Als häufigste molekulare Abweichung finden sich bei etwa 32% der NSCLC-Patienten mit pulmonalen Adenokarzinomen Mutationen des Kirsten Rat Sarcoma-Gens (KRAS)[16]. Der KRAS-Nachweis ist diagnostisch relevant, da der Nachweis dieser Mutation das gleichzeitige Vorhandensein von anderen kanzerogenen Veränderungen des Zellgenoms, z. B. eine Mutation der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR und eine Translokation der ALK, nahezu ausschließt [12, 13]. Mutationen des EGFR, die eine Zielstruktur für die Behandlung mit EGFR-Inhibitoren bieten [17-23], sind bei etwa 12% der kaukasischen Patienten mit einem pulmonalen Adenokarzinom festzustellen [16]. Durch die gezielte Behandlung mit EGFR-Inhibitoren lässt sich die Prognose von Patienten mit einem EGFR-positiven NSCLC verbessern [24]. Im Hinblick auf die Translokation des ALK-Gens weisen insgesamt etwa 2-7% aller NSCLC-Patienten ein aus einer solchen Translokation entstandenes ALK-Fusionsgen auf [16, 25, 26]. Durch ALK-Translokationen induzierte Fusionen des ALK-Gens mit dem Echinoderm Microtubule associated Protein like 4-Gen (EML4) fördern das Tumorwachstum durch Anregung der Zellproliferation und Hemmung der Apoptose [27-33]. Das ALK-induzierte Tumorwachstum kann durch spezifische ALK-Inhibitoren gehemmt werden [28, 34]. Als weitere krebsfördernde genetische Veränderungen des NSCLC wurden bei jeweils etwa 1–2% der Patienten molekulare Veränderungen des ROS1, der intrazellulären Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), des Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase (BRAF)-Gens und des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2, HER2)-Gens identifiziert [35, 36]. Für die genannten molekularen Veränderungen gibt es bereits zielgerichtet wirkende Medikamente (ROS1) bzw. Medikamente, die sich in der klinischen Entwicklung befinden [37].

Symptome

Bei allen Lungenkarzinomtypen treten Symptome oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf. Zu den häufigen Symptomen zählen Husten, Gewichtsverlust, Atemnot und Brustschmerzen (Tabelle 3-1) [38]. Insbesondere Brustschmerzen sind ein häufig auftretendes und stark beeinträchtigendes Symptom, welches oft erst durch einen multidisziplinären Therapieansatz verbessert werden kann. So ist neben einer adäquaten medikamentösen schmerztherapeutischen Versorgung oft auch eine lokale Radiotherapie zur Schmerzlinderung erforderlich [39].

Tabelle 3-1: Klinische Symptome eines Lungenkarzinoms (modifiziert nach [38])

Symptom	Häufigkeit (%)
Husten	8-75
Gewichtsverlust	0-68
Atemnot	3-60
Brustschmerzen	20-49
Bluthusten	6-35
Knochenschmerzen	6-25
Trommelschlegelfinger („Clubbing“)	0-20
Fieber	0-20
Schwäche	0-10

Diagnose

Ergibt sich aus der klinischen Allgemeinuntersuchung und einem auffälligen Befund bei der Thorax-Röntgenaufnahme der Verdacht auf ein Lungenkarzinom, sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden [9]:

- Anamnese (auch berufliche Anamnese) und Erfassung des Zigarettenkonsums in Packungsjahren (ein Pack Year=Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen [à 20 Stück] multipliziert mit der Anzahl an Jahren, in denen geraucht wurde);
- Klinische Untersuchung mit Berücksichtigung möglicher Tumordinfiltrationen wie beispielsweise linksseitige Stimmbandparese, Horner-Syndrom, obere Einflusstauung;
- Beurteilung des Allgemeinzustandes nach dem ECOG/Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Performance Status [40] (Tabelle 3-2);
- Laboruntersuchungen, wie Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber-/Nierenwerte, Gerinnungswerte.

Tabelle 3-2: Allgemeinzustand nach ECOG-PS/WHO-Performance Status [40]

ECOG-PS/WHO-Performance Status	Grad
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1
Arbeitsunfähig, meist selbständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig	2
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, mehr als 50% bettlägerig	3
100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4
Tod	5
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, WHO: Weltgesundheitsorganisation	

Eine routinemäßige Bestimmung bestimmter Proteine oder Peptide aus dem Blut (klassische Protein-/Peptid-Tumormarker) wird aufgrund der geringen Spezifität und Sensitivität beim NSCLC nicht empfohlen [41]. Dagegen sind heute individuelle molekulargenetische Besonderheiten der Tumoren nachweisbar, die sowohl zur Charakterisierung der Tumore als auch zur Therapie genutzt werden können. Die Testung auf diese Biomarker, wie beispielsweise EGFR, ALK und ROS1 [12-15], gehört heute zur Routinediagnostik [25]. Die Testung auf molekularpathologische Veränderungen sollte möglichst bei allen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus sowie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom bei Nie- oder Leichtrauchern (<10 Pack Years und >15 Jahre Rauchstopp) vor Beginn der medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen [42].

Als weitere diagnostische Maßnahmen folgen gegebenenfalls eine Spiral-Computer Tomographie des Thorax einschließlich des Oberbauchs mit Leber und Nebennieren sowie eine Bronchoskopie mit Entnahme von Gewebeproben. Die histologische sowie zytologische Untersuchung der Biopsate ist für die Diagnosesicherung [43, 44] und für die Unterscheidung zwischen NSCLC und SCLC unverzichtbar, da daraus unterschiedliche Therapiestrategien resultieren [42].

Da sich Prognose und Therapie des Lungenkarzinoms auch je nach Stadium unterscheiden, erfolgen im Anschluss an die Basisdiagnostik die Stadieneinteilung mit Erhebung des Lymphknotenstatus und die Untersuchung auf Fernmetastasen sowie ggf. weitergehende Untersuchungen zur Bestimmung der Tumorausbreitung im Körper. Wegen der Häufigkeit von Hirnmetastasen beim NSCLC kommt dabei der Magnetresonanztomographie des Schädels große Bedeutung zu [45].

Über die lokale Ausbreitung und den Befall von Lymphknoten können sich Lungenkarzinome prinzipiell in alle Organe absiedeln. Bevorzugt treten Metastasen außer in Lymphknoten vor allem in Knochen, Leber, Nebennieren und im Gehirn auf [9, 46].

Die Klassifikation der Lungenkarzinome erfolgt einheitlich für alle Entitäten nach der TNM-Kategorisierung (Tabelle 3-3). Diese berücksichtigt die Tumorgöße (T) sowie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und (Fern-)Metastasen (M). Die bis dato gültige Version der TNM-Klassifikation gemäß den Kriterien des Lung Cancer Staging Projects der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [47] wurde am 1. Januar 2017 durch eine überarbeitete und ergänzte Version ersetzt [42, 48-50].

Die TNM-Kategorie stellt die Grundlage für die Stadieneinteilung der Union for International Cancer Control (UICC) dar (Tabelle 3-4). Auch hier wurde die bis dato gültige Fassung (UICC 7) [9, 51, 52] am 1. Januar 2017 durch eine aktualisierte Fassung (UICC 8) abgelöst [42, 53].

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation von Lungenkarzinomen

	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition [47]	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition [42, 48-50]	
T	Tx	<ul style="list-style-type: none"> Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialsputungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar 	
	T0	<ul style="list-style-type: none"> Kein Anhalt für Primärtumor 	
	Tis	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma in situ 	Tis
	T1	<ul style="list-style-type: none"> Größter Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt 	T1
			T1a (mi)
	T1a	<ul style="list-style-type: none"> Größter Durchmesser <2 cm 	T1a
	T1b	<ul style="list-style-type: none"> Größter Durchmesser >2 <3 cm 	T1b
			T1c
	T2	<ul style="list-style-type: none"> Größter Durchmesser >3 <7 cm oder Infiltration des Hauptbronchus oder Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte partielle Atelektase 	T2
	T2a	<ul style="list-style-type: none"> Größter Durchmesser >3 <5 cm 	T2a
T2b	<ul style="list-style-type: none"> Größter Durchmesser >5 <7 cm 	T2b	

	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition [47]	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition [42, 48-50]
	T3 <ul style="list-style-type: none"> • Größter Durchmesser >7 cm oder • Infiltration von Zwerchfell, Nervus phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard • Tumor im Hauptbronchus <2 cm distal der Karina, aber ohne Beteiligung der Karina • Tumorassoziierte komplette Atelektase oder obstruktive Pneumonie • Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen 	T3 <ul style="list-style-type: none"> • Größter Durchmesser >5 aber ≤7 cm • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), Nervus phrenicus oder parietales Perikard • Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4 <ul style="list-style-type: none"> • Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina • Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen 	T4 <ul style="list-style-type: none"> • Größter Durchmesser >7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina • Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N	Nx <ul style="list-style-type: none"> • Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden 	
	N0 <ul style="list-style-type: none"> • Keine Lymphknotenmetastasen 	N0 <ul style="list-style-type: none"> • Keine Lymphknotenmetastasen
	N1 <ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten 	N1 <ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten
	N2 <ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten 	N2 <ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3 <ul style="list-style-type: none"> • Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten 	N3 <ul style="list-style-type: none"> • Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M	Mx <ul style="list-style-type: none"> • Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden. 	
	M0 <ul style="list-style-type: none"> • Keine Fernmetastasen 	M0 <ul style="list-style-type: none"> • Keine Fernmetastasen
	M1 <ul style="list-style-type: none"> • Fernmetastasen 	M1 <ul style="list-style-type: none"> • Fernmetastasen
	M1a <ul style="list-style-type: none"> • Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen • Pleura mit knotigem Befall • Maligner Pleuraerguss 	M1a <ul style="list-style-type: none"> • Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen • Pleura mit knotigem Befall • Maligner Pleuraerguss

TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition [47]		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition [42, 48-50]	
	• Maligner Perikarderguss		• Maligner Perikarderguss
M1b	• Fernmetastasen	M1b	• Isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
		M1c	• Mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer, M: Metastase, N: Lymphknotenmetastase, T: Tumorgröße

Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC

Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7 [9, 51, 52]				Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 [42, 53]			
Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0	IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0
				IA2	T1b	N0	M0
				IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a/b T2a T2b	N1 N1 N0	M0 M0 M0	IIA	T2b	N0	M0
IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0	IIB	T1a-c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
IIIA	T1a/b T2a/b T3 T4	N2 N2 N1/2 N0/1	M0 M0 M0 M0	IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T4 jedes T	N2 N3	M0 M0	IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
				IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b	IVA	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
				IVB	jedes T	jedes N	M1c

M: Metastase, N: Lymphknotenmetastase, T: Tumorgröße, UICC: Union for International Cancer Control

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für Atezolizumab sind erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. Es wird vorausgesetzt, dass sich die Patienten im Stadium IIIB bis IV befinden und keine Indikation zur kurativen Resektion, Radiation oder Radiochemotherapie besteht [54].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutische Ziele

Die Zielpopulation für Atezolizumab umfasst Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Für diese Patienten besteht eine palliative Therapieindikation. Als Behandlungsziele stehen gemäß Leitlinien die Reduktion tumorbedingter Symptome, der Erhalt der Lebensqualität, die Verlängerung der Zeit bis zum Progress und die Verlängerung der Überlebenszeit im Vordergrund [9, 25, 42]. Die Therapieentscheidung wird neben der Wirksamkeit auch durch die Verträglichkeit der Therapie beeinflusst. Aus Sicht der Patienten sind diese Faktoren entscheidend für die Wahl der Therapie [55, 56]. Welcher Faktor für den einzelnen Patienten für seine Therapieentscheidung ausschlaggebend ist, hängt von der Situation ab, in der sich der Patient befindet. Einen Einfluss darauf haben u. a. bereits gemachte Erfahrungen mit vorherigen Therapien, Beeinträchtigungen durch die Therapie und der individuelle Alltag [55, 56].

Derzeitige Behandlungsoptionen für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie

Wirksamkeit der Behandlung

Chemotherapie

Patienten der Zielpopulation wurden bereits chemotherapeutisch vorbehandelt. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie empfehlen deutsche sowie internationale Leitlinien eine Zweitlinientherapie bis zur erneuten Progression oder dem Auftreten toxischer Reaktionen [25, 57, 58]. Als etablierte Chemotherapie-Optionen stehen hierfür Docetaxel oder – nur für Nicht-Plattenepithelkarzinome – Pemetrexed zur Verfügung.

Im direkten Vergleich waren in einer großen randomisierten Phase-III-Studie an chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-2) Docetaxel und Pemetrexed bei der Zweitlinientherapie mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von jeweils 29,7% gleich wirksam, wobei unter Pemetrexed signifikant weniger unerwünschte Ereignisse auftraten [59]. Die Ansprechraten sowohl auf Docetaxel als auch auf Pemetrexed betragen zwischen 8,8% und 12% mit einer medianen progressionsfreien Überlebensdauer von 2,5-2,9 Monaten, bzw. einer medianen Gesamtüberlebensdauer von 6,4-8,3 Monaten [59, 60].

Bei Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann als Drittlinientherapie eine weitere Therapielinie mit akzeptablem Risikoprofil zur Symptomkontrolle durchgeführt werden [9]. Allerdings ist die Datenlage nicht ausreichend, um Empfehlungen für oder gegen eine Drittlinientherapie mit bestimmten zytotoxischen Arzneimitteln geben zu können [57].

Zielgerichtete Therapien

In den letzten Jahren gewinnen neben der klassischen Chemotherapie zielgerichtete Behandlungsstrategien an Bedeutung, die bestimmte individuelle molekularpathologische Tumorcharakteristika als Zielstrukturen nutzen [12-15]. Für NSCLC-Patienten mit Mutationen oder Translokationen der Rezeptortyrosinkinasen EGFR [35, 61], ROS-1 oder ALK [34, 62-68] stehen mit Erlotinib, Gefitinib und Afatinib sowie Crizotinib, Ceritinib und Alectinib bereits wirksame zielgerichtete Therapien in Form der TKI zur Verfügung [19, 23, 69].

Für Patienten mit unbekanntem EGFR-Status oder Nachweis des EGFR-Wildtyps sowie für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt, ist der TKI Erlotinib ab der zweiten Therapielinie eine Option [58]. Bei Patienten mit unbekanntem EGFR-Status wurden in der Zweit- und Drittlinienbehandlung mit Erlotinib Überlebensvorteile gegenüber Placebo gezeigt [70]. Bei Patienten mit einem EGFR-Wildtyp ist Erlotinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens einer klassischen Chemotherapie gleichwertig, hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens aber unterlegen [71, 72].

Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und Progression nach oder unter einer platinhaltigen Erstlinientherapie führt der TKI Afatinib im Vergleich mit Erlotinib zu einer geringgradigen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens [73].

Kommt es unter oder nach der Therapie eines EGFR-mutierten NSCLC mit einem TKI der ersten und zweiten Generation (z. B. Erlotinib oder Afatinib) zu einer Progression, kann die Behandlung mit Osimertinib, einem TKI der dritten Generation, angezeigt sein [25, 42]. Osimertinib hemmt sowohl EGFR-aktivierende Mutationen als auch T790M-Mutationen, die sich im Rahmen einer Resistenzbildung nach einer TKI-Behandlung entwickelt haben [74, 75].

Im Gegensatz zu den genannten EGFR-Inhibitoren hemmt Nintedanib den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR) und den Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor und unterdrückt somit die

Gefäßneubildung des Tumors. Nintedanib wurde in der Kombination mit Docetaxel gegenüber der Docetaxel-Monotherapie bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC untersucht. Die Kombinationstherapie führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (3,4 vs. 2,7 Monate). Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde nur für Patienten mit einem Adenokarzinom gezeigt (12,6 vs. 10,3 Monate), wobei besonders Patienten mit einer raschen Progression innerhalb von neun Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie von der Behandlung mit Docetaxel und Nintedanib profitierten [76, 77].

Auch der Antikörper Ramucirumab, ebenfalls ein Inhibitor des VEGFR, unterbindet die Gefäßneubildung des Tumors und kann in Kombination mit Docetaxel für die Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC verwendet werden. Im Vergleich zu Docetaxel plus Placebo führte die Behandlung mit Docetaxel und Ramucirumab unabhängig vom histologischen Subtyp des NSCLC zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (10,5 vs. 9,1 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (4,5 vs. 3 Monate) [78].

Zusammengefasst ergeben sich bei Patienten ohne Zielläsion durch die genannten zielgerichteten Therapien nur geringgradige Vorteile gegenüber den etablierten Chemotherapie-Optionen Docetaxel und Pemetrexed. Für die Mehrzahl der Patienten der Zielpopulation bieten die genannten zielgerichteten Therapien jedoch keine adäquate Therapieoption, da es sich hierbei um sehr kleine Subpopulationen handelt. Somit besteht für den überwiegenden Teil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC – basierend auf der gegebenen schlechten Überlebensprognose einerseits und der durch die Tumorprogression verursachten Beschwerden und Symptomaten andererseits – ein großer therapeutischer Bedarf für eine wirksame Zweitlinientherapie.

Krebsimmuntherapie

Einen neuartigen therapeutischen Angriffspunkt für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC stellen tumorbedingte Veränderungen des Immunsystems dar, insbesondere die Hemmung von körpereigenen gezielt gegen Tumore gerichteten Immunreaktionen. Die im Rahmen einer Krebsimmuntherapie verabreichten Immun-Checkpoint-Inhibitoren reaktivieren das Immunsystem und versetzen den Organismus in die Lage, den Tumor aktiv zu bekämpfen. Für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC eignet sich die Blockierung des Programmed Death-Checkpoints, der die Immunantwort reguliert und moduliert [79, 80]. Hierbei werden spezifisch gegen den Rezeptor PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab) oder seinen Liganden PD-L1 (Atezolizumab) gerichtete monoklonale Antikörper eingesetzt (siehe auch Modul 2 für die Darstellung des Wirkmechanismus) [81-83].

Unter Nivolumab und Pembrolizumab wurden bei NSCLC-Patienten im Vergleich zur klassischen Chemotherapie verbesserte Gesamtüberlebensraten, eine längere Ansprechdauer und weniger unerwünschte Ereignisse beschrieben [84-87], weshalb eine Aufnahme dieser Arzneimittel in aktuelle deutsche und internationale Leitlinien in Form einer Empfehlung für Patienten mit einer Progression nach Erstlinienbehandlung und gutem Allgemeinzustand bis

ECOG-PS 2 erfolgt ist [25, 42]. Unter Nivolumab wurde eine mediane Gesamtüberlebensdauer von 12,2 Monaten bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen [84] bzw. 9,2 Monaten bei Plattenepithelkarzinomen [85] berichtet, während diese in den entsprechenden Vergleichsgruppen unter Docetaxel 9,4 bzw. 6,0 Monate betrug. Unabhängig vom histologischen Subtyp des NSCLC zeigte sich eine mediane Gesamtüberlebensdauer bei PD-L1-positivem NSCLC unter Pembrolizumab von 10,4 Monaten (2 mg/kg Körpergewicht Dosierung) im Vergleich zu 8,5 Monaten unter Docetaxel [86]. Für die Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab konnten beim fortgeschrittenen NSCLC im Vergleich zu Docetaxel verbesserte Überlebensraten gezeigt werden [88, 89]. Atezolizumab ist die einzige verfügbare Krebsimmuntherapie, die sowohl für PD-L1-positive Tumore als auch für Tumore mit schwach ausgeprägter bzw. noch nicht vorbestehender Aktivierung des Immunsystems gegenüber Krebszellen (PD-L1-Expression $\leq 1\%$) verbesserte Überlebensraten zeigen konnte [90].

Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung

Vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC sind zu Beginn der Zweitlinientherapie durch die Grunderkrankung belastet. In Abhängigkeit von der Größe des Tumors und seiner Ausbreitung im Körper leiden sie an vielfältigen Symptomen wie Schmerzen, Husten, Hämoptyse und Atemnot [9]. Zusätzlich haben viele Patienten unter der Primärtherapie negative Erfahrungen mit den Nebenwirkungen einer Chemotherapie gemacht und fürchten eine erneute zytotoxische Behandlung [91].

Chemotherapie

Aus therapeutischer Sicht sollte der zu erwartende Nutzen der Zweitlinientherapie sorgfältig gegen die Risiken abgewogen werden. Bei der chemotherapeutischen Zweitlinienbehandlung (insbesondere mit Docetaxel) kann es zu Beeinträchtigungen für den Patienten kommen. So traten im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie zur Zweitlinientherapie bei chemotherapeutisch vorbehandelten NSCLC-Patienten mit einem ECOG-PS 0-2 unter Docetaxel statistisch signifikant häufiger eine Grad 3/4 Neutropenie (40,2% vs. 5,3%, $p < 0,001$) sowie eine febrile Neutropenie und Neutropenie mit Infektionen auf, als unter Pemetrexed [59]. Des Weiteren konnte eine Alopezie signifikant häufiger bei Docetaxel im Vergleich zu Pemetrexed beobachtet werden (37,7% vs. 6,4%, $p < 0,001$) [59]. Das Risiko für eine Grad 3/4 Neutropenie steigt bei der Verwendung von Docetaxel linear mit der Dosis bzw. der kumulativen Dosis, aber auch mit dem Lebensalter des Patienten an [92]. Angaben zur Inzidenz von höhergradigen unerwünschten Ereignissen durch u. a. hämatotoxische Komplikationen und Infektionen unter der Behandlung mit Docetaxel reichen von 35-55% [84-86].

Zielgerichtete Therapien

Moderne zielgerichtete Therapien wirken verglichen mit den Zytostatika weniger hämatotoxisch. Grad 3/4 Nebenwirkungen der TKI, die regelmäßig bei mehr als 5% der Patienten auftreten, sind v. a. Diarrhoe, Hautexanthem/Akne und Stomatitis/Mukositis [42]. Erlotinib ist unabhängig vom histologischen Subtyp des NSCLC bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten besser verträglich als Docetaxel oder Pemetrexed [93], dennoch

traten in einer offenen Phase-III-Studie beim direkten Vergleich zwischen Erlotinib und Afatinib in beiden Gruppen bei jeweils 57% der Patienten unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 auf [73]. Beim Einsatz von Nintedanib oder des monoklonalen Antikörpers Ramucirumab traten als unerwünschte Ereignisse (gastrointestinale) Blutungen bis hin zur Perforation, Wundheilungsstörungen und eine schlecht kontrollierbare Hypertonie auf [77, 78]. Da beide Arzneimittel in der Zweitlinientherapie des NSCLC zusammen mit Docetaxel verabreicht werden, sind unter der Behandlung mit diesen Kombinationen zusätzlich Docetaxel-typische Nebenwirkungen in etwa gleicher Häufigkeit wie bei der Docetaxel-Monotherapie anzutreffen [77, 78, 94].

Krebsimmuntherapie

Das Auftreten schwerer Nebenwirkungen ist bei älteren Therapieoptionen häufig der Grund für Dosisreduktionen und Therapieabbrüche. Einer Verbesserung des Sicherheitsprofils neuer Therapieoptionen für vorbehandelte NSCLC-Patienten kommt daher große Bedeutung zu. Gegenüber der Chemotherapie und der Behandlung mit zielgerichteten Therapien zeichnet sich die Behandlung mit PD-L1/PD-1-Checkpoint-Inhibitoren durch ihre vergleichsweise gute Verträglichkeit aus.

Abnahme der Lebensqualität im Verlauf der Erkrankung

Im Verlauf der Erkrankung und vor allem auch unter Therapie nimmt auch die Lebensqualität der Patienten kontinuierlich ab. Während der Behandlung von NSCLC-Patienten mit platinbasierter Kombinationschemotherapie wird eine Verschlechterung der Lebensqualität bereits nach weniger als einem Monat beobachtet [95, 96]. Mit Chemotherapie vorbehandelte Patienten berichten unter einer weiteren Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed nach knapp drei Monaten von einer verringerten Lebensqualität [97].

Wie sich hier zeigt, sind die Patienten durch ihre Erkrankung und auch durch die Behandlung sehr stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Besonders therapieerfahrene Patienten, die bereits die Auswirkungen einer Chemotherapie erlebt haben, priorisieren eine Therapie, die es ihnen ermöglicht, so gut es geht ihrem gewohnten Alltag nachzugehen. Sie legen Wert auf die Erhaltung ihrer Lebensqualität und möchten sie bis zuletzt bewahren [56]. Insbesondere die derzeit verfügbaren, auf einer Chemotherapie basierenden Therapien, können die Lebensqualität nicht ausreichend bewahren und schränken diese bereits nach kurzer Zeit ein. Um einen Erhalt oder sogar eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen, sind alternative Therapieoptionen notwendig.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Atezolizumab

Für die Behandlung von Patienten, die bereits in der Erstlinientherapie chemotherapeutisch vorbehandelt wurden, stehen derzeit Monochemotherapien, Monotherapien mit zielgerichteten Arzneimitteln, Kombinationen zielgerichteter Therapien mit Docetaxel sowie Immuntherapien zur Verfügung. Dennoch ist die Prognose des fortgeschrittenen NSCLC weiterhin ungünstig.

Zudem stellen für Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC, die bereits durch ihre Grunderkrankung oftmals körperlich und psychisch stark eingeschränkt sind, Nebenwirkungen der Therapie eine zusätzliche Belastung dar, die ihre Lebensqualität weiter reduzieren. Häufig vorkommende Nebenwirkungen einer Chemotherapie, wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Diarrhoe, beeinflussen nicht nur den Körper, sondern wirken sich auch negativ auf das funktionelle, mentale und psychosoziale Wohlbefinden aus [96]. Im Rahmen einer Befragung sollten sich chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in verschiedene hypothetische Therapieszenarien hineinversetzen. Demnach wollten sich bei einer in Aussicht gestellten Lebensverlängerung von drei Monaten nur 22% für eine erneute Chemotherapie entscheiden, dagegen würden 68% einer weiteren Chemotherapie auch ohne Lebensverlängerung zustimmen, wenn sich die Symptome der Grunderkrankung hierdurch erheblich reduzierten [91]. Dieses Ergebnis unterstreicht den Bedarf nach symptomlindernden und nebenwirkungsarmen Therapieoptionen.

Mit Atezolizumab wurde nun die erste anti-PD-L1-Immuntherapie in der Indikation fortgeschrittenes NSCLC zugelassen. Die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie GO28915 (OAK), in der insgesamt 1.225 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie eingeschlossen waren, zeigen, dass eine Therapie mit Atezolizumab zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Therapie mit Docetaxel führt [90]. Anders als bei den bislang verfügbaren Krebsimmuntherapien zeigt Atezolizumab auch bei Patienten mit schwach ausgeprägter bzw. noch nicht vorbestehender Aktivierung des Immunsystems gegenüber Krebszellen (PD-L1-Expression $\leq 1\%$) einen signifikanten Überlebensvorteil. Diese Wirksamkeit lässt sich pathophysiologisch auf der zusätzlichen Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 durch Atezolizumab erklären. Hierdurch ist eine Verstärkung des T-Zell-Primings im Lymphknoten und damit der Zunahme von zirkulierenden zytotoxischen T-Zellen möglich, wodurch es zur Entwicklung einer neuen gegen Krebszellen gerichteten Immunität kommt [98, 99]. Weiterhin konnte in der Studie GO28915 (OAK) sowohl für Patienten mit Nicht-Plattenepithel-NSCLC als auch mit Plattenepithel-NSCLC unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Docetaxel nachgewiesen werden. Besonders relevant für den Patienten ist, dass es unter Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel signifikant weniger unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 und weniger unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten, gab. Die bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab gehen mit einer besseren Lebensqualität gegenüber Docetaxel einher. Unter der Therapie mit Atezolizumab traten selten immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 auf. In einer aktuellen gepoolten Analyse konnte bei insgesamt 5.899 NSCLC-Patienten eine etwas geringere Inzidenz der immunvermittelten Nebenwirkungen sowie der Pneumonitis bei PD-L1-Checkpoint Inhibitoren im Vergleich zu PD-1-Checkpoint Inhibitoren festgestellt werden [100].

Die detaillierte Darstellung der Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit findet sich in Modul 4.

Die Food and Drug Administration (FDA) hat Atezolizumab im Februar 2015 als eine Breakthrough Therapy bezeichnet und in einem beschleunigten Zulassungsverfahren im Mai 2016 für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Urothelkarzinom und im Oktober 2016 für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC zugelassen [101-106]. Atezolizumab wird derzeit bereits in den amerikanischen NCCN-Leitlinien für Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten NSCLC empfohlen [25].

Mit Atezolizumab steht Patienten mit chemotherapeutisch- und ggf. TKI-vorbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC erstmalig eine anti-PD-L1-Therapie als neue Behandlungsoption zur Verfügung, die die Prognose ihrer Erkrankung verbessern kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab ist im vorliegenden Dossier wie folgt definiert: Atezolizumab wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie [107].

Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im UICC Stadium IIIB und IV (Tumorstadien nach UICC 7), die nicht mehr kurativ behandelt werden können [9, 42, 51, 52]. Unter Berücksichtigung der neuen Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 umfasst das Anwendungsgebiet die Stadien IIIB/IIIC und IV, die nicht mehr kurativ behandelt werden können [42, 49-54]. Die folgenden Berechnungen beziehen sich auf UICC 7.

Laut Fachinformation sollen Patienten mit EGFR-positiven Tumormutationen oder ALK-Translokationen (ca. 15% der Lungenkarzinom Patienten) zusätzlich zur Chemotherapie ebenfalls eine zielgerichtete Therapie erhalten, bevor sie für Atezolizumab infrage kommen. Dies würde eine Behandlung mit Atezolizumab für diese Patienten erst ab der dritten Therapielinie ermöglichen. Da die Mehrheit der Patienten (85%) Atezolizumab jedoch schon in der Zweitlinie erhalten kann, basiert das nachfolgende epidemiologische Modell auf dieser Mehrheit der Patienten. Der Anteil Patienten mit EGFR-positiver Mutation oder ALK-Translokation, welcher vor Erhalt einer möglichen Drittlinientherapie verstirbt, wird nicht extra herausgerechnet und das Modell entspricht daher einer leichten Überschätzung der Patientenzahlen.

Da für Deutschland bundesweite epidemiologische Daten zum NSCLC im UICC Stadium IIIB/IV nicht vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität auf das Lungenkarzinom in der Gesamtheit.

Prävalenz des Lungenkarzinoms

In Deutschland lag im Jahr 2013 die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt) für bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (International Classification of Diseases [ICD]-10 C33.0-C34.0) bei 49.519 erkrankten Männern und 30.846 erkrankten Frauen (siehe Tabelle 3-5; gezeigt sind die drei letzten verfügbaren Jahre).

Tabelle 3-5: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen bei ICD-10 C33–34 für die Jahre 2011–2013 [108]

Altersgruppen	2011		2012		2013	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0–44	891	753	808	698	751	652
45–54	3.815	4.725	3.868	4.579	3.855	4.444
55–64	7.535	1.886	7.933	12.039	8.336	12.283
65–74	9.356	19.436	9.623	18.850	9.852	18.203
75+	7.627	13.598	7.867	13.890	8.052	13.937
5-Jahres-Prävalenz	29.224	50.398	30.099	50.056	30.846	49.519

Die Altersgruppen der 65- bis 74-Jährigen weisen die höchsten 5-Jahres-Prävalenzen für das Lungenkarzinom sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf. Bei Frauen ist von 2011 bis 2013 eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten, bei Männern eine leichte Abnahme (siehe Tabelle 3-5).

Inzidenz des Lungenkarzinoms

Im Jahr 2013 wurden vom RKI 34.690 neuerkrankte Männer und 18.810 neuerkrankte Frauen gezählt (siehe Tabelle 3-6). Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) gibt für das Jahr 2013 in etwa vergleichbare Zahlen an: 32.762 neuerkrankte Männer und 17.153 neuerkrankte Frauen [109]. Die Prognose des RKI für das Jahr 2020 sieht 36.200 Neuerkrankungen bei Männern und 23.700 Neuerkrankungen bei Frauen (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Epidemiologische Kennzahlen für das Lungenkarzinom (C33-C34), Deutschland, 2013; zum Vergleich ausgewählte Ergebnisse für die Europäische Union (EU), 2012 (Inzidenz) bzw. 2013 (Mortalität) [1]

Neuerkrankungen	Frauen	Männer	Sterbefälle	Frauen	Männer
Absolute Zahl	18.810	34.690	Absolute Zahl	15.140	29.708
Mittleres Erkrankungsalter	68,3	69,3	Mittleres Sterbealter	70,6	71,0
Rohe Rate	45,7	87,9	Rohe Rate	36,8	75,3
Altersstandardisierte Rate	28,6	58,6	Altersstandardisierte Rate	21,7	48,8
Aktueller Trend ¹	+3,1%	-1,2%	Aktueller Trend ¹	+2,7%	-1,5%
Altersstandardisierte Rate (EU)	26,1	66,3	Altersstandardisierte Rate (EU)	20,4	55,3
Prognose für 2020 (absolute Zahl)	23.700	36.200	Aktueller Trend (EU) ¹	+2,3%	-1,6%
Überleben			Prävalenz		
Relatives 5-Jahres-Überleben	21%	16%	5-Jahres-Prävalenz	30.850	49.520
Relatives 10-Jahres-Überleben	16%	12%	10-Jahres-Prävalenz	41.960	67.830

¹ durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 2003 und 2013

EU: Europäische Union

Seit Ende der 1990er Jahre wird eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen beobachtet. Dies lässt sich auf die unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten beider Geschlechter zurückführen. Diese unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft so fortsetzen. Besonders hervorzuheben ist hier auch der Anstieg des Anteils der Adenokarzinome [1].

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2013 für Männer bei 69 Jahren und für Frauen bei 68 Jahren (siehe Tabelle 3-6). Insgesamt steigt das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, mit zunehmendem Alter an. Bei Männern ist die Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen am stärksten von Neuerkrankungen an bösartigen Neubildungen der Trachea, den Bronchien oder der Lunge betroffen. Bei Frauen ist die Altersgruppe 65-69 Jahre und 70-74 Jahre am stärksten betroffen (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Geschätzte altersspezifische Neuerkrankungen und Inzidenzraten (pro 100.000 Einwohner) für Deutschland in den Jahren 2012-2013; ICD-10 C33-34 (gezeigt sind die zwei letzten verfügbaren Jahre) [110, 111]

Altersgruppen [Jahre]	2012				2013			
	weiblich		männlich		weiblich		männlich	
	Fallzahl ^a	Rate ^b	Fallzahl ^a	Rate ^b	Fallzahl ^a	Rate ^b	Fallzahl ^a	Rate ^b
0–4	<5	0	<5	0	<5	0	<5	0,1
5–9	<5	0	<5	0	<5	0	<5	0
10–14	<5	0,1	<5	0,1	<5	0	<5	0,1
15–19	<5	0,2	<5	0	<5	0,2	8	0,4
20–24	15	0,6	11	0,4	6	0,3	<5	0,2
25–29	10	0,4	20	0,8	15	0,6	14	0,6
30–34	17	0,7	28	1,1	23	0,9	25	1
35–39	73	3,2	64	2,8	72	3,1	64	2,7
40–44	222	7,5	242	8	208	7,4	233	8,2
45–49	713	20,7	856	24,2	687	20,1	826	23,5
50–54	1.487	46,6	2.025	62,8	1.416	43,1	1.958	58,9
55–59	2.086	74,8	3.439	126,2	2.222	78,3	3.484	124,9
60–64	2.596	103,3	4.661	194,5	2.699	104,3	4.897	199,5
65–69	2.580	125,1	5.327	280,4	2.599	127	5.031	266,7
70–74	3.106	118,3	7.334	323,9	3.177	124,9	7.044	319,9
75–79	2.314	116,7	5.708	373,6	2.511	118,8	5.714	347,2
80–84	1.776	124	3.796	422,5	1.689	119,8	3.476	385
85+	1.524	105,6	1.747	333,4	1.487	101,2	1.912	338,3
Total	18.529		35.258		18.811		34.686	
^a Fallzahl für bundesweite Population								
^b Raten pro 100.000 Einwohner								

Mortalität des Lungenkarzinoms

Laut RKI ist das Lungenkarzinom mit 25% aller Krebstodesursachen die mit Abstand häufigste Krebstodesursache bei Männern und mit 15% die zweithäufigste bei Frauen [2].

Im Jahr 2015 verstarben 45.259 Personen am Lungenkarzinom (29.378 Männer und 15.881 Frauen; ICD-10 C33-34) [112]. Die 5-Jahres-Überlebensrate von 21% bei Frauen und 16% bei Männern zeigt, dass das Lungenkarzinom nach wie vor zu den prognostisch ungünstigen Tumoren gehört (siehe Tabelle 3-6) [1].

Wie im Abschnitt zur Inzidenz des Lungenkarzinoms erwähnt, wird seit Ende der 1990er Jahre eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen beobachtet. Wie in Abbildung 1 zu sehen ist, steigen auch die Mortalitätsraten für Frauen in Deutschland an. Die Mortalitätsraten der Männer sind in den letzten Dekaden leicht rückläufig, jedoch scheinen sich die Mortalitätsraten ab dem Jahr 2008 zu stabilisieren.

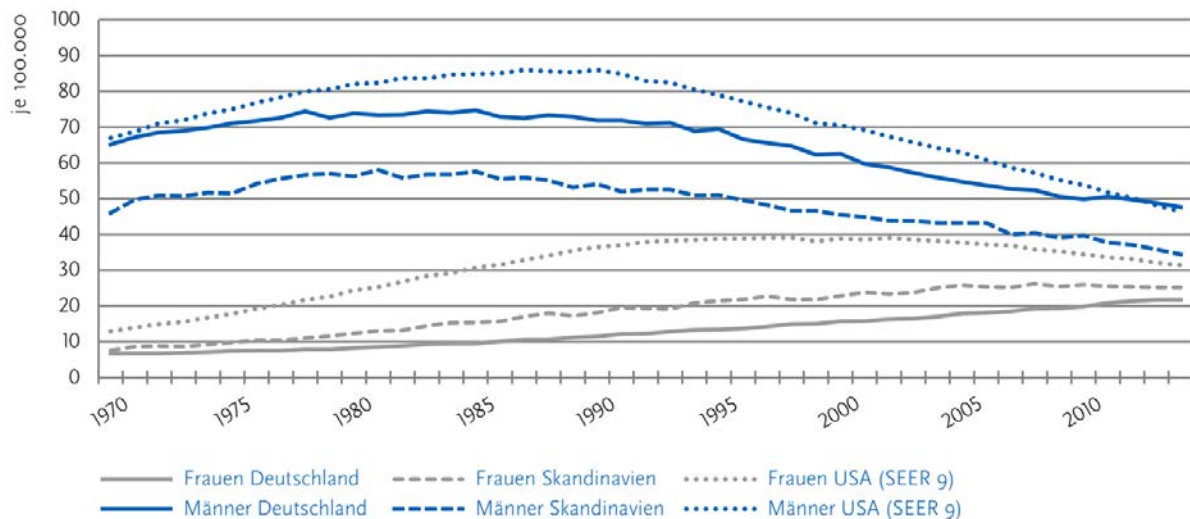


Abbildung 1: Altersstandardisierte Mortalitätsraten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34), in Deutschland, Skandinavien und den USA, nach Geschlecht, 1970–2014. Quellen: Statistisches Bundesamt, Association of the Nordic Cancer Registries, Centers for Disease Control and Prevention (USA)

Quelle: [1]

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

Das Überleben der Patienten ist stark vom Stadium abhängig, in dem die Erkrankung diagnostiziert wird. Die Auswertungen des Tumorregisters München (TRM) spezifisch für Patienten mit NSCLC zeigen, dass das relative Überleben von Patienten mit NSCLC im UICC Stadium III bzw. IV nach einem Jahr nur noch 51% bzw. 31% beträgt (Tabelle 3-8) [5]. Die beobachtete Überlebensrate unterscheidet nicht, ob der Krebs oder andere Ursachen für das Versterben verantwortlich waren. Die relative Überlebensrate wird hingegen durch die Division der beobachteten Rate durch die erwartete Überlebensrate einer nicht krebskranken Population berechnet und berücksichtigt somit nur NSCLC-bedingtes Versterben.

Tabelle 3-8: Beobachtetes und relatives Überleben von Patienten mit NSCLC nach UICC im Zeitraum 1998-2014 (N=12.728) [5]

Jahre	UICC									
	I n=2256		II n=1514		III n=1608		IV n=7350		k.A. n=3846	
	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %
0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
1	91.2	93.0	78.0	79.5	49.7	50.8	29.9	30.6	43.1	44.6
2	83.3	86.6	61.2	63.7	27.9	29.2	13.5	14.1	25.4	27.0
3	75.9	80.6	50.2	53.2	19.4	20.7	8.0	8.5	17.9	19.6
4	70.6	76.6	43.6	47.1	14.6	15.8	5.5	6.0	14.0	15.7
5	65.0	72.3	38.4	42.5	13.0	14.4	4.3	4.7	12.4	14.3
6	60.1	68.4	34.5	39.0	11.5	13.0	3.6	4.0	11.3	13.4
7	55.6	64.8	30.4	35.2	10.3	12.0	3.2	3.6	10.4	12.6
8	51.3	61.3	26.9	31.7	9.5	11.2	2.9	3.4	9.6	12.0
9	46.2	56.7	23.7	28.8	8.2	9.7	2.8	3.3	8.3	10.7
10	43.5	54.5	22.3	27.7			2.7	3.1	7.8	10.3

k. A.: Keine Angaben, n: Anzahl der Patienten, UICC: Union for International Cancer Control

Modellierung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie“

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab umfasst erwachsene Patienten. Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation werden nicht erwachsene Patienten nicht herausgerechnet, da aus den altersspezifischen Inzidenzen (siehe Tabelle 3-7) deutlich wird, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist. Es erfolgt somit eine geringfügige Überschätzung der Zielpopulation.

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Zur Berechnung der Patientenzahlen wurde daher ein epidemiologisches Modell erstellt. Die Bewertung der möglichen Modellansätze ist wie folgt:

Prävalenzdaten eignen sich nicht, um die Zielpopulation von Atezolizumab abzuschätzen, da die Krebsregisterdaten in der Regel nur Informationen über die Erkrankung bei Diagnosestellung ohne Angaben über den Krankheitsverlauf enthalten. Sie umfassen daher vor allem auch Patienten in früheren Stadien oder vorbehandelte Patienten mit einer unbekanntem Anzahl an Therapielinien. Prävalenzdaten würden daher die Patientenzahl im Anwendungsgebiet von Atezolizumab überschätzen. Je länger die Patienten prävalent sind, desto unsicherer wird die Abschätzung der Veränderung in Therapielinie, Stadien oder Mutationen.

Krankheitsspezifische Mortalitätsraten eignen sich zur Schätzung von Zielpopulationen mit raschem und/oder aggressivem Krankheitsverlauf oder bei Patientenpopulationen mit nur noch geringer Restlebenszeit.

Im Anwendungsgebiet von Atezolizumab sind in den letzten Jahren viele neue Substanzen zugelassen worden, die einen Einfluss auf die Mortalität haben. Da diese in der Prävalenz noch nicht abgebildet sind (die aktuellen Auswertungen der Todesursachen des statistischen Bundesamtes reichen nur bis 2015), ist eine Modellierung über die Prävalenz oder Mortalität somit nicht geeignet.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden deshalb alle Angaben basierend auf der Inzidenz des Lungenkarzinoms abgeleitet.

Alle Patienten, die erstmalig mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC diagnostiziert werden, werden für die Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt. Die Dokumentation der Inzidenz vernachlässigt Patienten, die aus frühen Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erleiden. Um einer Unterschätzung der Population durch ein reines Inzidenzmodell entgegenzuwirken, werden die Anteile der Patienten mit Erstdiagnose in frühen Stadien, die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln, dazugerechnet. Die aktuellen Inzidenzangaben für das Lungenkarzinom reichen bis 2013. Eine Prognose wird vom RKI derzeit bis zum Jahr 2020 erstellt [1]. Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch noch einen prädiktiven Teil, der fünf Jahre in die Zukunft prognostiziert.

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte (siehe auch Abbildung 2):

- 1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms
- 2) Berechnung des Anteils der NSCLC-Patienten
- 3) Berechnung des Anteils der
 - a) neu diagnostizierten Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadien IIIB und IV nach UICC 7 [9, 42, 51, 52])
 - b) Patienten, die nach Erstdiagnose in frühen Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln
- 4) Berechnung des Anteils der Patienten mit palliativer Erstlinientherapie
- 5) Berechnung des Anteils der Patienten mit Chemotherapie im Rahmen der ersten Therapielinie
- 6) Berechnung des Anteils der Patienten mit palliativer Zweitlinientherapie
- 7) Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung (ECOG-PS)

Im Folgenden wird bei jedem Schritt der belastbarste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss wird eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen.

Im Text werden die gerundeten Zahlen dargestellt, im Modell wird jedoch mit den exakten Werten weitergerechnet.

Eine detaillierte Beschreibung des Modells ist im Technischen Dokument in Modul 5 dieses Dossiers enthalten [113].

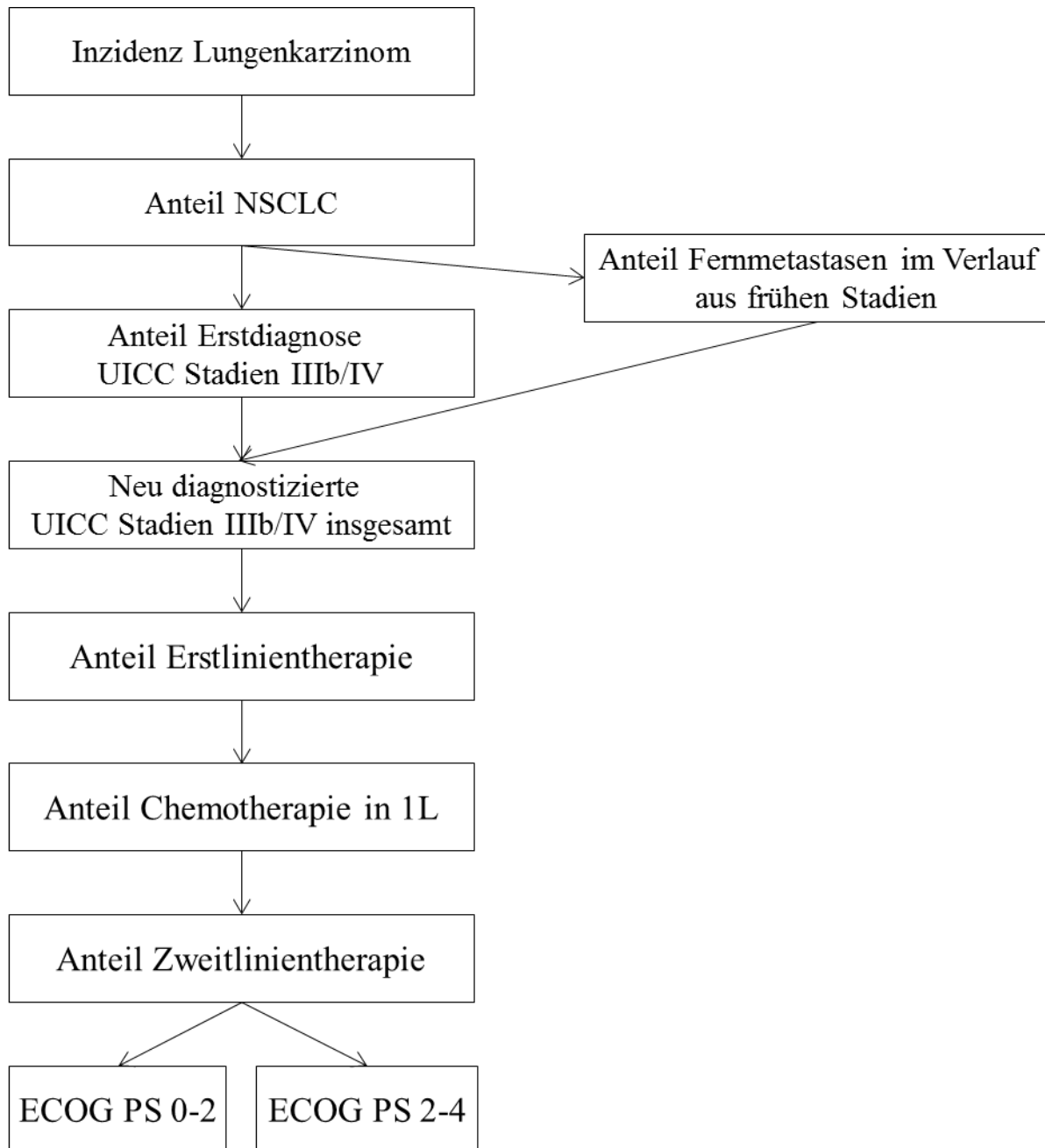


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells (UICC IIIB/IV nach UICC 7)

Quelle: [9, 42, 51, 52]

1L: Erste Therapielinie, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, UICC: Union for International Cancer Control

Ad (1) Anzahl der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms

Für die Bevölkerungszahlen bis 2014 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990, ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2015 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1) verwendet [114, 115].

Zunächst wurden die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Lungenkrebses der Jahre 2003-2013 bis zum Jahr 2022 prognostiziert. Dies wurde für Männer und Frauen aufgrund der unterschiedlichen Entwicklungen der Inzidenzraten separat durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um die unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten und deren Auswirkungen auf die Inzidenzraten in der Prognose adäquat abzubilden [113].

Um die absoluten Neuerkrankungsfälle zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert.

Dies ergibt für das Jahr 2017 eine geschätzte Anzahl von 61.443 Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms.

Ad (2) Anteil der NSCLC-Patienten an allen Lungenkarzinompatienten

Die Informationen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) beruht auf Daten aus 31 klinischen Registern aus elf Bundesländern. Von 2000 bis 2014 wurden 210.076 Datensätze gesammelt. Betrachtet man die Auswertungen der Jahre 2009–2014, hatten 82,5% der Männer und 78,2% der Frauen mit Lungenkarzinom ein NSCLC [113, 116, 117].

Basierend auf 61.443 Neuerkrankungen an einem Lungenkarzinom und der Informationen aus der ADT ergibt sich die Anzahl der NSCLC-Neuerkrankten mit 49.735 Patienten.

Ad (3a) Anteil der Patienten mit Neuerkrankung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (UICC Stadien IIIB und IV nach UICC 7)

Gemäß einer Auswertung der ADT aus den Jahren 2011-2014 befinden sich 9,39% der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB und 50,76% im Stadium IV (UICC 7) [4, 9, 42, 51, 52]. Somit befinden sich insgesamt 60,15% der NSCLC Patienten bei Erstdiagnose in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, was einer Zahl von 29.916 Patienten entspricht [4].

Daraus ergibt sich, dass sich 29.916 NSCLC-Patienten bei Erstdiagnose in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden.

Ad (3b) Anteil der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen

Gemäß obiger Auswertung der Stadienverteilung beim NSCLC der ADT aus den Jahren 2011–2014 befinden sich 39,85% der Patienten bei Erstdiagnose in einem frühen Stadium (18,36% in Stadium I, 8,4% in Stadium II und 13,1% in Stadium IIIA nach UICC7) [4].

Ein nicht unerheblicher Anteil der NSCLC-Patienten, die in frühen UICC-Stadien mit einem kurativen Behandlungsansatz therapiert wurden, entwickelt nach einigen Jahren ein Rezidiv. Dabei sind Fernmetastasen häufiger als rein lokoregionäre Rezidive [118-120]. Die Datenlage für die Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung in Hinblick auf das ursprüngliche Tumorstadium ist spärlich, insbesondere in Bezug auf prospektive Untersuchungen über mehrere frühe Stadien hinweg. Qualitativ hochwertige Daten liefert die prospektive italienische Populationsstudie EAGLE, die 85% aller diagnostizierten NSCLC-Patienten im Einzugsgebiet der Lombardei von April 2002 bis Februar 2005 untersuchte. Für 2.098 Patienten in den Stadien I-IV nach UICC7 wurden Prädiktoren für Überleben und Rezidive bewertet. [9, 42, 51, 52] Consonni et al. berichten, dass das Risiko für Fernmetastasierung (ebenso wie für Rezidive generell) mit dem Ausgangsstadium korreliert. Von 356 tumorresezierten Patienten mit Stadium I bekamen während der medianen Beobachtungszeit von 4,1 Jahren 97 Patienten (27,2%) Fernmetastasen, desgleichen 101 von 224 Patienten (45,1%) mit Stadium II und 89 von 180 Patienten (49,4%) mit Stadium IIIA nach UICC7 [119].

Basierend auf der Berechnung der Anteile an Patienten im frühen Stadien multipliziert mit dem dazugehörigen Anteil an Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen ($0,183 \times 0,272 + 0,084 \times 0,451 + 0,131 \times 0,494$), ergibt sich ein Anteil von 15,26% an Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln.

Dieser Anteil wird zu den Patienten, welche ihre Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, addiert.

Basierend auf dem medianen Follow-up der Progressionsraten von 4,1 Jahren aus Consonni et al. wird der Mittelwert der NSCLC-Inzidenzen der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden, der vorherigen vier Jahre gebildet. Davon wird der Anteil von 15,26% berechnet, dies entspricht 7.115 Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln. Diese werden zu den 29.916 NSCLC-Patienten, die sich schon bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, addiert.

Somit werden für das Jahr 2017 mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC 37.031 ($29.916 + 7.115$) Patienten ermittelt.

Ad (4) Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie

Eine deutsche Registeranalyse mit 1.858 Patienten aus den Jahren 2009-2014 zeigt, dass 78,5% der NSCLC-Patienten eine palliative Erstlinientherapie erhalten. Diese Analyse wurde bereits in vorherigen Nutzendossiers thematisiert und vom G-BA anerkannt [121-123].

Daraus ergibt sich, dass 29.069 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eine palliative Erstlinientherapie erhalten.

Ad (5) Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie

Die Zulassung von Atezolizumab im vorliegenden Dossier setzt eine chemotherapeutische Vorbehandlung voraus.

Eine deutsche Registeranalyse mit insgesamt 2.509 registrierten Patienten, welche in den Jahren 2010-2013 rekrutiert wurden, zeigt, dass 93% der Patienten im Rahmen der palliativen Erstlinientherapie eine Chemotherapie, entweder in der Kombination oder als Monotherapie erhalten [124]. Somit wird geschätzt, dass 27.035 Patienten eine Chemotherapie im Rahmen der palliativen Erstlinienbehandlung erhalten.

Ad (6) Anteil der Patienten welche eine zweite Therapielinie erhalten

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten, die eine zweite Therapielinie erhalten, wird ebenfalls die oben beschriebene deutsche Registeranalyse mit 2.509 registrierten Patienten verwendet. Diese zeigt, dass von 1.200 Patienten mit einer dokumentierten palliativen Erstlinientherapie, 39% vor Erhalt einer Zweitlinientherapie versterben, 46% in eine zweite Therapielinie übergehen und 15% entweder Lost-to-follow-up oder in Therapiepause sind [124]. Bezogen auf das epidemiologische Modell entspricht dies 12.436 Patienten, die eine palliative Zweitlinientherapie erhalten ($27.035 \times 0,46$).

Ad (7) Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (ECOG-PS)

Der G-BA hat die zVT in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patienten bestimmt (siehe Abschnitt 3.1) und nach Schweregrad unterteilt [54]:

Patienten mit einem ECOG-PS von 0-2 kommen für eine weitere Chemotherapie bzw. Immuntherapie infrage. Patienten mit einem ECOG-PS von 3-4 und ggf. weitere Patienten mit ECOG-PS 2 kommen für eine weitere Chemotherapie nicht infrage (siehe Abschnitt 3.1).

Für die Unterteilung entsprechend dem ECOG-PS werden die Daten aus der Studie von Schuette et al. 2015 zu Grunde gelegt. Diese wurde auch schon im Nutzenbewertungsdossier von Pembrolizumab thematisiert und verwendet [125-127].

Es handelt sich dabei um die nicht-interventionelle, multizentrische REASON-Studie mit Beteiligung von 149 Deutschen Zentren. Die Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist, werden als Patienten mit ECOG-PS von 0-2 operationalisiert. In der REASON-Studie wurden nur Patienten betrachtet, die für eine Erstlinientherapie vorgesehen waren. Auswertbare Daten zum ECOG-PS liegen von 3.729 Patienten vor. 89,1% der Patienten haben einen ECOG-PS von 0-2 und 10,9% der Patienten einen ECOG-PS von 2-4. Die Anzahl der Patienten mit ECOG-PS 2 wurde dabei zu gleichen Teilen auf die beiden Gruppen aufgeteilt [125].

Legt man diese Daten zu Grunde, werden 11.084 Patienten mit einem ECOG-PS von 0-2 und 1.352 Patienten mit einem ECOG-PS von 2-4 ermittelt.

Zusammenfassung:

Die Berechnung der Zielpopulation von Atezolizumab erfolgte in mehreren Schritten:

- 1) Inzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2017 (61.443 Patienten)
- 2) Anteil Patienten mit NSCLC ($61.443 \times 0,8096 = 49.735$ Patienten)
- 3) Anteil neu diagnostiziertes lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC
 - a) 60,15% der NSCLC Patienten befinden sich bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium (29.916 Patienten)
 - b) 7.115 Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung progredient werden und Fernmetastasen entwickelnAus 3a) und 3b) ergeben sich 37.031 Patienten mit einem neu diagnostizierten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im Jahr 2017 ($29.916 + 7.115$)
- 4) 78,5% der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium erhalten eine Erstlinientherapie (29.069 Patienten)
- 5) 93% davon erhalten eine Chemotherapie im Rahmen dieser Erstlinientherapie (27.035 Patienten)
- 6) 46% der Patienten erhalten nach einer Erstlinientherapie auch eine Zweitlinientherapie (12.436 Patienten)
- 7) 12.436 Patienten unterteilen sich in 11.084 Patienten mit einem ECOG-PS von 0-2 und 1.352 Patienten mit einem ECOG-PS von 2-4

Variation der Modellparameter – Berücksichtigung der Unsicherheiten

Für einige Modellparameter finden sich in der Literatur, in Registern oder anderen Nutzenbewertungsdossiers unterschiedliche Werte. Das Ergebnis der Modellrechnung ist daher mit Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit wird durch Szenarien, die die Spannbreite für die Größe der Zielpopulation angeben, quantifiziert.

Für die Szenarien wurden folgende Parameter variiert (siehe Tabelle 3-9):

- Variation zu ad (2): Anteil der NSCLC-Patienten

Wie oben beschrieben, beruht die Auswertung der ADT auf den Informationen aus 31 klinischen Registern aus elf Bundesländern. Von 2000 bis 2014 wurden 210.076 Datensätze gesammelt [116]. Damit besitzt diese Quelle eine hohe Repräsentativität für ganz Deutschland und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Alternativ zu den ADT-Daten werden Daten aus einzelnen Landeskrebsregistern genutzt. Es wurden jeweils die letzten drei verfügbaren Jahre verwendet. Je nach Register lagen die drei Jahre im Zeitraum von 2009 bis 2013. Zur Auswahl beigetragen haben die Vollzähligkeit, DCO-Raten (Death Certificate Only), die Unterteilung in Männer/Frauen und der Anteil an unbekanntem Histologien. Berücksichtigt wurden das Gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin,

Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR), das Krebsregister Schleswig-Holstein, das Bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayern, das Bremer Krebsregister, das epidemiologische Krebsregister Niedersachsen, das Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen und das Krebsregister Rheinland-Pfalz [113].

Die Ober- bzw. Untergrenze beträgt jeweils bei Männern 77,49% bzw. 83,59% und bei Frauen 70,56% bzw. 81,30% [113].

- Variation zu ad (3a): Anteil der NSCLC-Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (UICC Stadien IIIB und IV, nach UICC 7)

In den Berichten der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland werden oft nur die T-Stadien alleine ohne Berücksichtigung von Metastasen berichtet oder die UICC Stadien für das Lungenkarzinom allgemein. Da zwischen der Stadienverteilung beim NSCLC und SCLC vor allem im metastasierten Stadium eine hohe Diskrepanz herrscht, stellt die Verwendung der Stadienverteilung des Lungenkarzinoms in seiner Gesamtheit eine Überschätzung dar. Des Weiteren werden nur selten Unterteilungen des Stadiums III in IIIA und IIIB nach UICC7 vorgenommen. Eine Berücksichtigung des gesamten Stadiums III würde ebenfalls zu einer Überschätzung führen [5, 128].

Basierend auf Rückmeldungen nach gezielten Anfragen bei verschiedenen epidemiologischen Landeskrebsregistern war es möglich, eine Spanne für Patienten im fortgeschrittenen Stadium IIIB und IV nach UICC7 zu bilden. Diese beruht auf Zahlen des GKR, des Krebsregisters Schleswig-Holstein und des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern aus den Jahren 2011–2013. Die Ober- und Untergrenze beträgt 59,73–65,10% [113].

- Variation zu ad (3b): Anteil der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen

Laut einer Auswertung des TRM von 1998-2014 beträgt die kumulative Inzidenz des Auftretens einer Progression in Form von Fernmetastasen über alle frühen Stadien hinweg (M0) nach vier Jahren 34,8%. Betrachtet man das maximal verfügbare Follow-Up des TRM, so steigt dieser Anteil nur gering (39,1% nach 15 Jahren). Die Follow-up Zeit von vier Jahren bei Consonni et al. birgt somit nicht die Gefahr einer Unterschätzung des Anteils der Fernmetastasen im Verlauf der Erkrankung. Unter Berücksichtigung des Anteils an Erstdiagnosen in frühen Stadien (39,85%) ergibt sich so ein Anteil von $(0,348 \times 0,3985 = 0,1387)$ 13,87% Patienten mit NSCLC, welche innerhalb von vier Jahren eine Progression in Form von Fernmetastasen erleiden. Dieser Anteil liegt knapp unter dem oben beschriebenen plausibelsten Wert mit 15,26% und wird somit als Untergrenze verwendet [129]. Obwohl das TRM zur Abbildung des deutschen Versorgungsalltags besser geeignet wäre als die italienische Populationsstudie, wird das TRM lediglich als Variation verwendet, da der Anteil Fernmetastasen nur für alle frühen Stadien insgesamt berechnet wurde und nicht wie bei Consonni et al. für jedes Stadium. Die Obergrenze wird mit 16,66% symmetrisch zum plausibelsten Wert gebildet.

Die Ergebnisse von Consonni et al. und vom TRM werden durch weitere Untersuchungen bestätigt, die aber jeweils nur Hinweise für einzelne Stadien liefern, retrospektiv sind, nur unzureichende Kollektivgrößen betrachten oder in einem nicht vergleichbaren Versorgungskontext beheimatet sind [113, 118, 119, 130-132].

- Variation zu ad (4): Anteil der Patienten, welche eine Erstlinientherapie erhalten

Die EPICLIN-Lung Studie ist eine nicht-interventionelle Studie (NIS), welche 3.508 NSCLC-Patienten aus acht europäischen Ländern betrachtet. Es befanden sich darunter 513 Patienten aus zehn Zentren in Deutschland. Von den 211 deutschen Patienten im Stadium IV erhielten in der EPICLIN-LUNG Studie 76,9% eine Erstlinientherapie, dieser Wert wird als Untergrenze verwendet [133]. Weitere identifizierte Auswertungen sind weniger aussagekräftig (monozentrische Auswertungen, ältere Erhebungen, niedrigere Patientenzahlen) und werden deshalb nicht berücksichtigt. Die Obergrenze weicht mangels belastbarer Daten nicht vom oben beschriebenen plausibelsten Wert ab [113].

- Variation zu ad (5): Anteil der Patienten, welche eine Chemotherapie im Rahmen ihrer Erstlinientherapie erhalten

Daten der EPICLIN-Lung Studie zeigen dass 90,1% der deutschen Patienten eine Chemotherapie als Erstlinientherapie erhalten. Dies wird als Untergrenze verwendet [133].

Weitere identifizierte Auswertungen, wie z. B. Zieteman und Duell, welche einen Anteil von 96,8% zeigen, sind weniger aussagekräftig (monozentrische Auswertungen, ältere Erhebungen, niedrigere Patientenzahlen) und werden deshalb nicht berücksichtigt [113]. Gerade ältere Erhebungen sind weniger geeignet, da sie die aktuelle Entwicklung der neuen Immuntherapien und weiterer zielgerichteter Therapien noch nicht beinhalten und so den Patientenanteil mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie tendenziell überschätzen würden. Die Obergrenze weicht somit nicht vom belastbarsten Wert ab.

- Variation zu ad (6): Anteil der Patienten, welche eine palliative Zweitlinientherapie erhalten

Daten der EPICLIN-Lung Studie zeigen, dass 44,4% der Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten [133]. Dies wird als Untergrenze verwendet.

Weitere identifizierte Auswertungen, wie z. B. von Zieteman und Duell 2010, welche einen Anteil von 52% zeigen oder Griesinger et al. 2014, welche einen Anteil von 67% zeigen, sind weniger aussagekräftig und belastbar (monozentrische Auswertungen, ältere Erhebungen, niedrigere Patientenzahlen) und werden deshalb nicht berücksichtigt [113].

Die als belastbar betrachtete Auswertung von iOMEDICO (deutsche Registeranalyse mit 2.509 registrierten Patienten) mit einem Anteil von 46% zeigt ebenfalls, dass 39% der Patienten vor der Zweitlinientherapie versterben und 15% sich entweder in Therapiepause befinden oder Lost-to-follow-up sind. Somit kommen maximal 61% der Patienten für eine Zweitlinientherapie infrage (46%+15%). Dies wird als Obergrenze verwendet [124].

- Variation zu ad (7): ECOG-PS

Die Auswertung des Tumorregisters Lungenkarzinom mit Daten von 1.145 deutschen Patienten zeigt ebenfalls Angaben zum ECOG-PS von NSCLC-Patienten mit fortgeschrittenem Stadium. Der ECOG-PS der Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB oder IV, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten, verteilt sich wie folgt: 26,1% ECOG-PS 0, 55,5% ECOG-PS 1, 17,2% ECOG-PS 2, 1% ECOG-PS 3 und 0,1% ECOG-PS 4. Verteilt man, analog dem Vorgehen beim belastbarsten Wert, den Anteil der Patienten mit ECOG-PS 2 zur Hälfte auf den ECOG-PS 0-1 und ECOG-PS 3-4, ergeben sich Anteile von 90,2% für Patienten mit ECOG-PS 0-2 und 9,7% für Patienten mit ECOG-PS 2-4 [134].

Weitere identifizierte Quellen beziehen sich nicht nur auf die fortgeschrittenen Stadien, enthalten keine Patienten mit ECOG-PS 4 oder zeigen ältere Auswertungen [113].

Eine andere Variante der Berechnung wäre, diejenigen Patienten, die keine Zweitlinientherapie erhalten, gleichzusetzen mit den Patienten, die für BSC infrage kommen. Wie oben beschrieben, erhalten 46% eine palliative Zweitlinientherapie und 39% versterben. Letztere kommen somit für eine weitere Behandlung nicht mehr infrage. Die übrigen 15% der Patienten befinden sich in Therapiepause oder sind Lost-to-follow-up. Da keine Unterteilung zwischen Therapiepause und Lost-to-follow-up gemacht werden kann, ist der Wert von 15% mit großer Unsicherheit behaftet. Entsprechend wird die Ober- und Untergrenze weiterhin mit der Variation der Verteilung des ECOG-PS bestimmt.

Zur Berechnung der geschätzten Unter-/Obergrenze der Atezolizumab-Zielpopulation wurden die Parameterwerte wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-9 sind die Werte zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-9: Unsicherheitsspanne der Größe der Atezolizumab-Zielpopulation

Parameter	Punkt-schätzer (belastbarster Wert)	Variation der Modell-parameter	Kommentierung
Ad 1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms			
Inzidenz	53.500 im Jahr 2013 [1]	Keine	Sowohl das GEKID als auch das RKI lieferten zum Zeitpunkt der Modellerstellung aktuelle Zahlen (bis 2013). Die Zahlen unterscheiden sich nur geringfügig.
Ad 2) Berechnung des Anteils der NSCLC-Patienten			
Anteil NSCLC Bei Männer Bei Frauen	82,53% 78,16% [117]	77,49–83,59% 70,56–81,30% [113]	Die ADT weist hohe Patientenzahlen und eine gute Repräsentativität für ganz Deutschland auf und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mit den Anteilen aus verschiedenen epidemiologischen Landeskrebsregistern in Deutschland wird eine Ober- und Untergrenze gebildet [113].
Ad 3a) Berechnung des Anteils der Patienten im fortgeschrittenen Stadium (UICC Stadien IIIB und IV nach UICC 7)			
Anteil UICC Stadien IIIB/IV	60,15% [4]	59,73–65,10% [113]	Die ADT weist hohe Patientenzahlen und eine gute Repräsentativität für ganz Deutschland auf und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mit den Anteilen aus verschiedenen epidemiologischen Landeskrebsregistern in Deutschland wird eine Ober- und Untergrenze gebildet [113].
Ad 3b) Anteil Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen			
Patienten mit Fernmetastasen nach UICC 7 in: Stadium I Stadium II Stadium IIIA	27,2% 45,1% 49,4% [119] Gesamtanteil bezogen auf die frühen Stadien: 15,26%	Gesamtanteil bezogen auf die frühen Stadien: 13,87% [129]	Das TRM gibt über alle frühen Stadien insgesamt nach vier Jahren einen Anteil von 34,8% Fernmetastasen an. Multipliziert mit dem Anteil Erstdiagnosen in frühen Stadien ergibt dies einen Gesamtanteil von 13,87%. Die Obergrenze (16,66%) wurde symmetrisch mit der gleichen Differenz gewählt.
Ad 4) Berechnung des Anteils der Patienten mit einer palliativen Erstlinientherapie			
Anteil Erstlinientherapie	78,5% [121-123]	76,9% [133]	Die deutsche Registeranalyse wird im Vergleich zur EPICLIN-Lung Studie als belastbarer eingestuft aufgrund der höheren Anzahl der Patienten und des längeren Erhebungszeitraums. Weitere identifizierte Quellen sind nicht geeignet aufgrund monozentrischer Auswertungen oder älteren Erhebungen. Die Obergrenze wird daher nicht variiert [113].

Parameter	Punkt-schätzer (belastbarster Wert)	Variation der Modell-parameter	Kommentierung
Ad 5) Berechnung des Anteils der Patienten mit einer Chemotherapie im Rahmen der ersten Therapielinie			
Anteil Chemotherapie in 1L	93% [124]	90,1% [133]	Die deutsche Registeranalyse wird im Vergleich zur EPICLIN-Lung Studie als belastbarer eingestuft aufgrund der höheren Anzahl der Patienten und des längeren Erhebungszeitraums. Weitere identifizierte Quellen sind nicht geeignet aufgrund monozentrischer Auswertungen oder älteren Erhebungen. Die Obergrenze wird daher nicht variiert [113]
Ad 6) Berechnung des Anteils der Patienten welche eine zweite Therapielinie erhalten			
Anteil in 2L	46% [124]	44,4–61% [122, 124, 133]	Die deutsche Registeranalyse wird im Vergleich zur EPICLIN-Lung Studie als belastbarer eingestuft aufgrund der höheren Anzahl der Patienten und des längeren Erhebungszeitraums. Weitere identifizierte Quellen sind nicht geeignet aufgrund monozentrischer Auswertungen oder älteren Erhebungen. Die Obergrenze wird aus der Registeranalyse mit der maximalen Anzahl Patienten, welche nicht vor Erhalt der Zweitlinientherapie versterben gewählt [113].
Ad 7) Berücksichtigung des Allgemeinzustands der Patienten			
ECOG-PS: ECOG-PS 0-2 ECOG-PS 2-4	89,1% 10,9% [126, 127]	90,2% 9,7% [134]	Aufgrund der höheren Patientenzahl wird die deutsche NIS als belastbarer als die Auswertung der deutschen Registeranalyse betrachtet. Weitere identifizierte Quellen sind nicht geeignet und mit zu großer Unsicherheit behaftet [113].
1L/2L: Erste/zweite Therapielinie, ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V., ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, GEKID: Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister e. V., NIS: Nicht-Interventionelle Studie, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, RKI: Robert Koch-Institut, TRM: Tumorregister München, UICC: Union for International Cancer Control			

Tabelle 3-10: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Atezolizumab-Zielpopulation

Schätzung	Resultierende Prognose der Zielpopulation 2017
Obergrenze	18.276
Punktschätzer (belastbarster Wert)	12.436
Untergrenze	10.308

Damit ergibt sich für die Zielpopulation von Atezolizumab für das Jahr 2017 eine Unter-/Obergrenze von 10.308/18.276 Patienten in Deutschland, bei einem plausibelsten Wert von 12.436 Patienten.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten stellt der plausibelste Wert die bestmögliche Evidenz dar und wird für die Berechnung des Versorgungsanteils weiter verwendet. Den Unsicherheiten wurde mit der Berechnung und Darstellung einer Spanne Rechnung getragen.

FAZIT

Die Zielpopulation für Atezolizumab umfasst für das Jahr 2017 12.436 Patienten (siehe Tabelle 3-10). Diese Anzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Die Angabe ist belastbar und stellt in der Tendenz eine leichte Überschätzung dar, da (i) der Anteil Chemotherapie in der Erstlinientherapie in Zukunft tendenziell abnehmen wird, (ii) Kinder bei der Berechnung der Populationsgröße nicht ausgeschlossen wurden und (iii) der Anteil der Patienten mit einer EGFR-Mutation oder einer ALK-Translokation, welcher laut Zulassung Atezolizumab erst in der Drittlinientherapie bekommen kann und vor Erhalt der Drittlinientherapie verstirbt, vernachlässigt wird. Der existierenden Unsicherheit wurde mit der Darstellung einer Spanne Rechnung getragen.

Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist in Modul 5 dieses Dokuments enthalten [113].

Tabelle 3-11: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2009-2015

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ^a	81.802	81.752	80.328	80.524	80.767	81.198	81.346
Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33-34) ^b	53.423	53.650	54.005	54.172	53.872	57.479	58.769
Inzidenz NSCLC ^c	43.343	43.512	43.782	43.896	43.635	46.562	47.595
Patienten mit Erstdiagnose lokal fortgeschrittener oder metastasierter NSCLC (UICC Stadien IIIB und IV) ^d	26.071	26.172	26.335	26.403	26.246	28.007	28.628
NSCLC-Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen ^e	6.255	6.396	6.517	6.603	6.660	6.671	6.787
Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC gesamt ^f	32.326	32.569	32.852	33.006	32.906	34.678	35.416
Davon Patienten mit einer Erstlinientherapie ^g	25.376	25.566	25.789	25.910	25.831	27.222	27.801
Davon Patienten mit einer Chemotherapie in der Erstlinientherapie ^h	23.599	23.777	23.984	24.096	24.023	25.317	25.855

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Davon Patienten mit einer Zweitlinientherapie ⁱ	10.856	10.937	11.032	11.084	11.051	11.646	11.893
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie^j	10.856 (9.012-15.936)	10.937 (9.075-16.059)	11.032 (9.150-16.202)	11.084 (9.189-16.282)	11.051 (9.157-16.236)	11.646 (9.658-17.109)	11.893 (9.862-17.475)

^a Für die Bevölkerungszahlen bis 2014 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2014 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2015 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung (Variante G1-L1-W1) verwendet [114, 115].

^b Die altersgruppenspezifischen Lungenkarzinom-Inzidenzraten bei Frauen aus den Jahren 2003-2013 wurden bis zum Jahr 2022 mittels linearer Regression gefittet und für die Jahre 2014-2022 linear mit dem Prädiktor Jahr extrapoliert, bei den Männern wurde konservativ der Mittelwert der letzten fünf Jahre (2009-2013) konstant bis 2022 fortgeschrieben und anschließend mit den entsprechenden vorausberechneten Bevölkerungszahlen multipliziert, um die absolute Zahl der Neuerkrankungen für die Jahre 2014-2022 zu prognostizieren [110, 113].

^c Der Anteil NSCLC beträgt 82,53% bei Männern und 78,16% bei Frauen [113, 117].

^d Der Anteil Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (UICC Stadien IIIB und IV nach UICC 7) beträgt 60,15% [4].

^e Die Anteile der Patienten mit Fernmetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung wurde spezifisch pro Stadium ermittelt und mit den Anteilen der Erstdiagnosen in den frühen Stadien multipliziert. Basis für den Anteil ist die NSCLC Inzidenz der fünf vorherigen Jahre, Der ermittelte Anteil beträgt 15,26% [119].

^f e+d

^g Der Anteil Patienten mit palliativer Erstlinientherapie wurde aus einer deutscher Registeranalyse mit 78,5% ermittelt [121-123].

^h Der Anteil Patienten welche im Rahmen der Erstlinientherapie eine Chemotherapie erhält beträgt 93% [124].

ⁱ Der Anteil Patienten welche eine Zweitlinientherapie erhält beträgt 46% [124].

^j Zielpopulation: an dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Angegeben ist der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze in Klammern.

Die Berechnungen werden jeweils getrennt für Frauen und Männer durchgeführt und die dargestellten Zwischenschritte wieder summiert. Im Modell werden demgegenüber bis zum Ende beide Geschlechter getrennt verrechnet.

ICD: International Classification of Diseases, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, UICC: Union for International Cancer Control

Tabelle 3-12: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2016-2022

Jahr	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ^a	81.478	81.554	81.572	81.533	81.434	82.527	81.102
Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33-34) ^b	60.130	61.443	62.765	64.074	65.294	64.370	67.722
Inzidenz NSCLC ^c	48.685	49.735	50.793	51.839	52.812	52.110	54.749
Patienten mit Erstdiagnose lokal fortgeschrittener oder metastasierter NSCLC (UICC Stadien IIIB und IV) ^d	29.284	29.916	30.552	31.181	31.767	31.344	32.932
NSCLC-Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen ^e	6.933	7.115	7.348	7.510	7.671	7.829	7.920
Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC gesamt ^f	36.217	37.031	37.900	38.691	39.438	39.173	40.851
Davon Patienten mit einer Erstlinientherapie ^g	28.430	29.069	29.751	30.372	30.959	30.751	32.068
Davon Patienten mit einer Chemotherapie in der Erstlinientherapie ^h	26.440	27.035	27.669	28.246	28.792	28.599	29.823
Davon Patienten mit einer Zweitlinientherapie ⁱ	12.162	12.436	12.728	12.993	13.244	13.155	13.719
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie^j	12.162 (10.084 - 17.872)	12.436 (10.308 - 18.276)	12.728 (10.547 - 18.707)	12.993 (10.765 - 19.100)	13.244 (10.970 - 19.472)	13.155 (10.897 - 19.336)	13.719 (11.360 - 20.174)
^{a-i} siehe Tabelle 3-11							
^j Zielpopulation: an dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Angegeben ist der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze in Klammern.							
ICD: International Classification of Diseases, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, UICC: Union for International Cancer Control							

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für Atezolizumab in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12):

Tabelle 3-13: Geschätzte Entwicklung der Atezolizumab-Zielpopulation für die Jahre 2017-2022 [113]

2017	2018	2019	2020	2021	2022
12.436	12.728	12.993	13.244	13.155	13.719
(10.308- 18.276)	(10.547- 18.707)	(10.765- 19.100)	(10.970- 19.472)	(10.897- 19.336)	(11.360- 20.174)
Dargestellt ist das plausibelste Szenario, in Klammern sind Unter- und Obergrenze der Zielpopulation auf der Basis weiterer Modell-Szenarien angegeben (siehe technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell)					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
<p>Atezolizumab (Tecentriq®) bei erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist • Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist 	12.436 (10.308-18.276)	<p>10.724 (8.889-15.761)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9.558 (7.923-14.216) • 1.166 (862-1.714)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Der Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2016/Bevölkerungsschätzung für 2016 nach Pressemitteilung des Statistischen Bundesamts vom 27. Januar 2017 ergibt einen Anteil von 86,2% (=71.404.631/82.800.000) [135, 136].

Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2016 angenommen.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2017 für die Behandlung mit Atezolizumab infrage kommen, beträgt somit 10.724 Patienten (siehe Tabelle 3-14, Tabelle 3-15 und Tabelle 3-12).

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten die für eine Therapie mit Atezolizumab infrage kommen, Prognose für 2017

		Anzahl Patienten
A	Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0)	61.443
B	Davon Patienten mit NSCLC (Männer 82,53%; Frauen 78,16%): Ax80,96%	49.735
C	Davon neu diagnostiziert im Stadium IIIB und IV nach UICC 7 (IIIB 9,4%; IV 50,8%): Bx60,15%	29.916
D	NSCLC-Patienten mit neu diagnostizierten Fernmetastasen, die in einem frühen Stadium erkrankt waren: x15,26% aus Mittelwert der NSCLC Inzidenzen	7.115
E	Patienten mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (IIIB und IV nach UICC 7) gesamt: C+D	37.031
F	Davon Patienten mit einer Erstlinientherapie: Ex78,5%	29.069
G	Davon Patienten mit einer Chemotherapie in der Erstlinientherapie: Fx93%	27.035
H	Davon Patienten welche eine Zweitlinientherapie erhalten: Gx46%	12.436
I	Davon GKV-Patienten: Hx86,2%	10.724
Zielpopulation: Erwachsene GKV-Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie und für eine Therapie mit Atezolizumab infrage kommend.		10.724^a
^a Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet. Quelle: Tabelle 3-12 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung ICD: International Classification of Diseases, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, UICC: Union for International Cancer Control		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist	Erheblich	9.558 (7.923-14.216)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 10.724 GKV-versicherte erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie ermittelt, die für eine Behandlung mit Atezolizumab infrage kommen [113].

Um der Varianz hinsichtlich der verschiedenen Parameter Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Bandbreite (8.889-15.761) für die Größe der Patientenpopulation angegeben.

Die Unterteilung der Patientenpopulation nach den zVT erfolgte nach dem ECOG-PS. Berücksichtigt man den Allgemeinzustand der Patienten, unterteilen sich die 12.436 Patienten, die für Atezolizumab infrage kommen, in 11.084 Patienten mit einem ECOG-PS von 0-2 und 1.352 Patienten mit einem ECOG-PS von 2-4. Dies ergibt jeweils 10.724 GKV-Patienten die sich unterteilen in 9.558 GKV-Patienten mit einem ECOG-PS von 0-2 und 1.166 GKV-Patienten mit einem ECOG-PS von 2-4. Ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen liegt für die gesamte Patientengruppe vor, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist. Das sind 7.923 bis 14.216 erwachsene GKV-versicherte Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie.

Für die Patientengruppe der erwachsenen GKV-versicherten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist, wurden keine Daten erhoben. In wie weit auch diese Patienten von der Krebsimmuntherapie profitieren würden, bleibt zum heutigen Zeitpunkt daher offen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Atezolizumab wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., RKI, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, G-BA, Kassenärztliche Bundesvereinigung, GEKID, ADT und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Außerdem wurden die in Abschnitt 3.1 identifizierten relevanten internationalen und europäischen Leitlinien durchsucht. Soweit diese Quellen keine verwertbaren Angaben lieferten, wurde mittels Handsuche auf die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland zurückgegriffen. Einige dieser Register wurden angeschrieben.

Zur Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen. Zur Inzidenz an bösartigen Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge liefern sowohl das GEKID als auch das RKI die aktuellsten Zahlen zur Modellerstellung (bis 2013) bei gleicher Qualität.

Daten zur Mortalität wurden beim Statistischen Bundesamt Deutschland ermittelt [112].

Detaillierte Angaben zu jährlichen Überlebensraten zum NSCLC unterteilt gemäß postoperativer TNM-Klassifikation über lange Zeiträume lieferten einzig die Berichte des TRM [5].

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2014 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2014 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2015 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung (Variante G1-L1-W1) verwendet [113-115].

Angaben zum Anteil NSCLC wurden sowohl aus Berichten der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland als auch von den Publikationen und Rückmeldung der ADT entnommen. Angaben zum Anteil fortgeschrittener NSCLC-Patienten wurden ebenfalls so ermittelt [113].

Progressionsraten wurden mittels einer orientierenden Suche in MEDLINE identifiziert (Publikationszeitraum 1999-2016, Einschränkung „humans“, dabei wurden verschiedene Schlüsselwörter zur Progression bei NSCLC verwendet), zusätzlich wurde das TRM verwendet.

Die Anteile der Patienten mit Erstlinientherapie, Zweitlinientherapie und Chemotherapie im Rahmen der Erstlinientherapie wurden aus einer deutschen Registeranalyse ermittelt, des Weiteren wurde auch mit früheren Nutzenbewertungsdossiers verglichen [121-124, 133].

Angaben zur Unterteilung der Patienten mit verschiedenen ECOG-PS wurden aus früheren Nutzenbewertungen entnommen [126, 127, 134].

Informationsbeschaffung für Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl in der GKV versicherter Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie ermittelt, die für eine Behandlung mit Atezolizumab infrage kommen [113].

Der Anteil der GKV-versicherten Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen [135].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Robert Koch-Institut Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.

2. Robert Koch-Institut Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe 2015.
3. Wao, H., Mhaskar, R., Kumar, A., Miladinovic, B., Djulbegovic, B. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013; 2: 10.
4. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. Stadienverteilung des NSCLC in den Jahren 2000-2014; persönliche Kommunikation. 2016.
5. Tumorregister München ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Survival. 21. Juni 2017.
6. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83, Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. 2004.
7. Simonato, L., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S. et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91(6): 876-87.
8. Stayner, L., Bena, J., Sasco, A. J., Smith, R., Steenland, K. et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health* 2007; 97(3): 545-51.
9. Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., Branscheid, D., Flentje, M. et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64 Suppl 2: e1-164.
10. Jöckel, K. H., Ahrens, W., Bolm-Audorff, U., Jahn, I., Pohlabein, H. Beruflich verursachter Lungenkrebs – eine quantitative Abschätzung für den norddeutschen Raum [Occupationally-induced lung cancer – a quantitative evaluation for the North Germany area]. *Gesundheitswesen* 1997; 59(4): 275-8.
11. American Cancer Society Lung Cancer (Non-Small Cell). Available at: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer.html>. 2016.
12. Warth, A., Penzel, R., Lindenmaier, H., Brandt, R., Stenzinger, A. et al. EGFR, KRAS, BRAF and ALK gene alterations in lung adenocarcinomas: patient outcome, interplay with morphology and immunophenotype. *The European respiratory journal* 2014; 43(3): 872-83.

13. Warth, A., Stenzinger, A., Weichert, W. Neue morphologische und molekulare Aspekte des Lungenkarzinoms. *Pathologe* 2013; 34(5): 419-28.
14. Imielinski, M., Berger, A. H., Hammerman, P. S., Hernandez, B., Pugh, T. J. et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell* 2012; 150(6): 1107-20.
15. Chan, B. A., Hughes, B. G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Translational lung cancer research* 2015; 4(1): 36-54.
16. Barlesi, F., Mazieres, J., Merlio, J. P., Debieuvre, D., Mosser, J. et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387(10026): 1415-1426.
17. Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., Sugawara, S., Oizumi, S. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England journal of medicine* 2010; 362(25): 2380-8.
18. Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., Okamoto, I. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2010; 11(2): 121-8.
19. Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Yang, C. H., Chu, D. T. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine* 2009; 361(10): 947-57.
20. Yang, J. C.-H., Shih, J.-Y., Su, W.-C., Hsia, T.-C., Tsai, C.-M. et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13(5): 539-548.
21. Wu, Y. L., Zhou, C., Hu, C. P., Feng, J., Lu, S. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2014; 15(2): 213-22.
22. Jänne, P. A., Yang, J. C., Kim, D. W., Planchard, D., Ohe, Y. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 372(18): 1689-99.

23. Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2012; 13(3): 239-46.
24. Clinical Lung Cancer Genome Project and Network Genomic Medicine A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 2013; 5(209): 209ra153.
25. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 8.2017 – 14. Juli 2017.
26. Dearden, S., Stevens, J., Wu, Y. L., Blowers, D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2371-6.
27. Sasaki, T., Rodig, S. J., Chirieac, L. R., Janne, P. A. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *European journal of cancer* 2010; 46(10): 1773-80.
28. Soda, M., Choi, Y. L., Enomoto, M., Takada, S., Yamashita, Y. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153): 561-6.
29. Rikova, K., Guo, A., Zeng, Q., Possemato, A., Yu, J. et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007; 131(6): 1190-203.
30. D'Arcangelo, M., Wynes, M. W., Hirsch, F. R. The role of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2013; 25(2): 121-9.
31. Gridelli, C., Peters, S., Sgambato, A., Casaluce, F., Adjei, A. A. et al. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2): 300-6.
32. Hallberg, B., Palmer, R. H. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nature reviews. Cancer* 2013; 13(10): 685-700.
33. Perez, C. A., Velez, M., Raez, L. E., Santos, E. S. Overcoming the resistance to crizotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EML4/ALK translocation. *Lung cancer* 2014; 84(2): 110-5.

34. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crino, L. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine* 2013; 368(25): 2385-94.
35. Barlesi, F., Blons, H., Beau-Faller, M., Rouquette, I., Ouafik, L. et al. Biomarkers France: Preliminary results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small lung cancer (NSCLC) patients. Presented at the ASCO Annual Meeting 2013.
36. Warth, A., Weichert, W., Reck, M., Reinmuth, N. [ROS1-Translocations in Non-Small Cell Lung Cancer]. *Pneumologie* 2015; 69(8): 477-82.
37. Scheffler, M., Schultheis, A., Teixido, C., Michels, S., Morales-Espinosa, D. et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget* 2015; 6(12): 10577-85.
38. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L., American College of Chest, P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 149S-160S.
39. Simmons, C. P., Macleod, N., Laird, B. J. Clinical management of pain in advanced lung cancer. *Clinical Medicine Insights. Oncology* 2012; 6: 331-46.
40. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982; 5(6): 649-55.
41. Thomas, M., Gatzemeier, U., Goerg, R., Matthiessen, W., Morr, H. et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 2000; 54(8): 361-71.
42. Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., Gautschi, O., Hilbe, W. et al. Onkopedia Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017.
43. Chhajed, P. N., Eberhardt, R., Dienemann, H., Azzola, A., Brutsche, M. H. et al. Therapeutic bronchoscopy interventions before surgical resection of lung cancer. *The Annals of thoracic surgery* 2006; 81(5): 1839-43.
44. Herth, F. J., Eberhardt, R., Ernst, A. The future of bronchoscopy in diagnosing, staging and treatment of lung cancer. *Respiration* 2006; 73(4): 399-409.

45. Suzuki, K., Yamamoto, M., Hasegawa, Y., Ando, M., Shima, K. et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung cancer* 2004; 46(3): 357-60.

46. Zietemann, V., Duell, T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung cancer* 2010; 68(2): 273-7.

47. Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D. J., Groome, P. A. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2007; 2(8): 706-14.

48. Asamura, H., Chansky, K., Crowley, J., Goldstraw, P., Rusch, V. W. et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2015; 10(12): 1675-84.

49. Eberhardt, W. E., Mitchell, A., Crowley, J., Kondo, H., Kim, Y. T. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2015; 10(11): 1515-22.

50. Rami-Porta, R., Bolejack, V., Crowley, J., Ball, D., Kim, J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2015; 10(7): 990-1003.

51. Rami-Porta, R., Bolejack, V., Goldstraw, P. The new Tumor, Node, and Metastasis Staging System. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2011; 32(1): 44-51.

52. Wittekind, C. TNM-System 2010 : Zur 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren. *Pathologie* 2010; 31(5): 331-2.

53. Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2016; 11(1): 39-51.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-077. 20. Oktober 2016.
55. Mühlbacher, A. C., Bethge, S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* 2015; 16(6): 657-70.
56. Food and Drug Administration The Voice of the Patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative. Lung Cancer. Dezember 2013.
57. Masters, G. A., Temin, S., Azzoli, C. G., Giaccone, G., Baker, S., Jr. et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(30): 3488-515.
58. Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., Cufer, T., Ekman, S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v1-v27.
59. Hanna, N., Shepherd, F. A., Fossella, F. V., Pereira, J. R., De Marinis, F. et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004; 22(9): 1589-97.
60. Vergnenegre, A., Corre, R., Berard, H., Paillotin, D., Dujon, C. et al. Cost-effectiveness of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer: an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2011; 6(1): 161-8.
61. Pirker, R., Herth, F. J., Kerr, K. M., Filipits, M., Taron, M. et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010; 5(10): 1706-13.
62. Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D. W., Wu, Y. L., Nakagawa, K. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine* 2014; 371(23): 2167-77.

63. Felip, E., Orlov, S., Park, K., Yu, C. J., Tsai, C. M. et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naïve adult patients with ALK-rearranged non-small lung cancer (NSCLC). Abstract 8060. ASCO 2015.
64. Mok, T., Spigel, D., Felip, E., De Marinis, F., Ahn, M. J. et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients with ALK-rearranged non-small lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib. Abstract 8059. ASCO 2015.
65. Nishio, M., Murakami, H., Horiike, A., Takahashi, T., Hirai, F. et al. Phase I Study of Ceritinib (LDK378) in Japanese Patients with Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer or Other Tumors. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2015; 10(7): 1058-66.
66. Ou, S. H., Ahn, J. S., De Petris, L., Govindan, R., Yang, J. C. et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(7): 661-8.
67. Shaw, A. T., Gandhi, L., Gadgeel, S., Riely, G. J., Cetnar, J. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology* 2016; 17(2): 234-42.
68. Penzel, R., Schirmacher, P., Warth, A. A novel EML4-ALK variant: exon 6 of EML4 fused to exon 19 of ALK. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2012; 7(7): 1198-9.
69. Sequist, L. V., Yang, J. C., Yamamoto, N., O'Byrne, K., Hirsh, V. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(27): 3327-34.
70. Shepherd, F. A., Rodrigues Pereira, J., Ciuleanu, T., Tan, E. H., Hirsh, V. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2005; 353(2): 123-32.
71. Zhao, N., Zhang, X. C., Yan, H. H., Yang, J. J., Wu, Y. L. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung cancer* 2014; 85(1): 66-73.

72. Kawaguchi, T., Ando, M., Asami, K., Okano, Y., Fukuda, M. et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32(18): 1902-8.

73. Soria, J. C., Felip, E., Cobo, M., Lu, S., Syrigos, K. et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2015; 16(8): 897-907.

74. Sequist, L. V., Waltman, B. A., Dias-Santagata, D., Digumarthy, S., Turke, A. B. et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3(75): 75ra26.

75. Suda, K., Mizuuchi, H., Maehara, Y., Mitsudomi, T. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation--diversity, ductility, and destiny. *Cancer metastasis reviews* 2012; 31(3-4): 807-14.

76. Popat, S., Mellempgaard, A., Fahrbach, K., Martin, A., Rizzo, M. et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol* 2015; 11(3): 409-20.

77. Reck, M., Kaiser, R., Mellempgaard, A., Douillard, J. Y., Orlov, S. et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology* 2014; 15(2): 143-55.

78. Garon, E. B., Ciuleanu, T. E., Arrieta, O., Prabhaskar, K., Syrigos, K. N. et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9944): 665-73.

79. Chen, D. S., Mellman, I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39(1): 1-10.

80. Mullard, A. New checkpoint inhibitors ride the immunotherapy tsunami. *Nature reviews. Drug discovery* 2013; 12(7): 489-92.

81. Chen, D. S., Irving, B. A., Hodi, F. S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res* 2012; 18(24): 6580-7.

82. Herbst, R. S., Soria, J. C., Kowanetz, M., Fine, G. D., Hamid, O. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515(7528): 563-7.
83. Powles, T., Eder, J. P., Fine, G. D., Braiteh, F. S., Loriot, Y. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 515(7528): 558-62.
84. Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373(17): 1627-39.
85. Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E. E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(2): 123-135.
86. Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Perez-Gracia, J. L. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1540-50.
87. Garon, E. B., Rizvi, N. A., Hui, R., Leighl, N., Balmanoukian, A. S. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 372(21): 2018-28.
88. Merck Sharp & Dohme Limited Fachinformation Keytruda[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2017.
89. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Fachinformation Opdivo[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: Juni 2017.
90. Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066): 255-265.
91. Silvestri, G., Pritchard, R., Welch, H. G. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ* 1998; 317(7161): 771-5.
92. Stroh, M., Green, M., Cha, E., Zhang, N., Wada, R. et al. Meta-analysis of published efficacy and safety data for docetaxel in second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77(3): 485-94.

93. Burotto, M., Manasanch, E. E., Wilkerson, J., Fojo, T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *The oncologist* 2015; 20(4): 400-10.
94. Espinosa Bosch, M., Asensi Diez, R., Garcia Agudo, S., Clopes Estela, A. Nintedanib in combination with docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria* 2016; 40(4): 316-27.
95. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Crizotinib (XALKORI®) Modul 4 A: Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen. [online]. Stand: 18.12.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2015.
96. Morita, S., Kobayashi, K., Eguchi, K., Matsumoto, T., Shibuya, M. et al. Influence of clinical parameters on quality of life during chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: application of a general linear model. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33(9): 470-6.
97. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Crizotinib (XALKORI®) Modul 4 A: Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen. [online]. Stand: 27.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1602/2016-06-27_Modul4A_Crizotinib.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.
98. Butte, M. J., Pena-Cruz, V., Kim, M. J., Freeman, G. J., Sharpe, A. H. Interaction of human PD-L1 and B7-1. *Molecular immunology* 2008; 45(13): 3567-72.
99. Chen, D. S. Rational Combination Cancer Immunotherapy: the Yin and Yang of Immunity. Presented at: AACR Rationale and Design of Immune Checkpoint Combination Therapy Saturday April 1st, 2017.
100. Pillai, R. N., Behera, M., Owonikoko, T. K., Kamphorst, A. O., Pakkala, S. et al. Evaluation of Toxicity Profile of PD-1 versus PD-L1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) – WCLC 2016, Abstract OA03.06. 2017.
101. Genentech Inc. FDA Grants Breakthrough Therapy Designation for Genentech's Investigational Cancer Immunotherapy MPDL3280A (anti-PDL1) in Non-Small Cell Lung Cancer. 2015.

102. Food and Drug Administration CY 2016 CDER Breakthrough Therapy Calendar Year Approvals. Data as of December 31, 2016.

103. Food and Drug Administration CDER Drug and Biologic Accelerated and Restricted Distribution Approvals. As of December 31, 2016.

104. Food and Drug Administration Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products UC. 2016.

105. Food and Drug Administration CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals. 2016.

106. Food and Drug Administration Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products NSCLC. 2016.

107. Roche Registration Limited Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Atezolizumab). Stand: September 2017.

108. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge (C33-C34). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. [online]. Stand: 11.2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [Zugriff: 31.01.2017]. 2016.

109. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Datenbankabfrage; GEKID-Atlas: Lunge und Trachea (C33-C34). Neuerkrankungen (Inzidenz), geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland [online]. Stand: 03.2016. URL: <http://www.gekid.de/> [Zugriff: 31.01.2017]. 2016.

110. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge (C33-C34). Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner. [online]. Stand: 11.2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [Zugriff: 26.01.2017]. 2016.

111. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge (C33-C34). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. [online]. Stand: 11.2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [Zugriff: 26.01.2017]. 2016.

112. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. Stand: 01.2017. URL: <https://www.gbe-bund.de/> [Zugriff: 31.01.2017]. 2017.

113. Roche Pharma AG Technisches Dokument zur Erläuterung des epidemiologischen Modells zu Atezolizumab (Tecentriq®) in der palliativen Therapie des NSCLCs nach vorheriger Chemotherapie. 2017.
114. Statistisches Bundesamt Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Erschienen am 28. April 2015.
115. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung 2003-2014. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990 und Grundlage Zensus 2011), Stand Oktober 2016 [online]. URL: <https://www.gbe-bund.de/> [Zugriff: 21.03.2017]. 2016.
116. Blum, T., Barlag, H., Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 24. Februar 2016.
117. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. Histologie des Lungenkrebses in den Jahren 2000-2014; persönliche Kommunikation. 2016.
118. Choi, P. J., Jeong, S. S., Yoon, S. S. Prognosis of recurrence after complete resection in early-stage non-small cell lung cancer. The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery 2013; 46(6): 449-56.
119. Consonni, D., Pierobon, M., Gail, M. H., Rubagotti, M., Rotunno, M. et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. J Natl Cancer Inst 2015; 107(6): djv059.
120. Su, S., Scott, W. J., Allen, M. S., Darling, G. E., Decker, P. A. et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2014; 147(2): 747-52: Discussion 752-3.
121. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nintedanib (Vargatef®) Modul 3 A: Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie. [online]. Stand: 19.12.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2014.

122. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet). 1. September [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.

123. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (Cyramza[®]) Modul 3 A: Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. [online]. Stand: 23.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.

124. iOMEDICO AG Tumorregister Lungenkarzinom TLK. Abschlussauswertung. Stand Mai 2016.

125. Schuette, W., Schirmacher, P., Eberhardt, W. E. E., Fischer, J. R., von der Schulenburg, J.-M. G. et al. EGFR mutation Status and First-Line Treatment in Patients with Stage III/IV Non-Small Cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2015; 24(8): 1254-1261.

126. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 459. 10. November [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1663/2016-08-15_Nutzenbewertung%20IQWiG_Pembrolizumab_D-251.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.

127. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) Modul 3 A: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie. [online]. Stand: 11.08.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1661/2016-08-11_Modul3_Pembrolizumab.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.

128. Tumorregister München ICD-10 C33, C34: Kleinzelliges Bronchialkarzinom. Survival. 21. Juni 2017.

129. Tumorregister München ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Survival. 12. April 2016.

130. Varlotto, J. M., Recht, A., Flickinger, J. C., Medford-Davis, L. N., Dyer, A. M. et al. Factors associated with local and distant recurrence and survival in patients with resected nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2009; 115(5): 1059-69.

131. Varlotto, J. M., Recht, A., Flickinger, J. C., Medford-Davis, L. N., Dyer, A. M. et al. Varying recurrence rates and risk factors associated with different definitions of local recurrence in patients with surgically resected, stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010; 116(10): 2390-400.

132. Wu, C. F., Fu, J. Y., Yeh, C. J., Liu, Y. H., Hsieh, M. J. et al. Recurrence Risk Factors Analysis for Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(32): e1337.

133. Carrato, A., Vergnenegre, A., Thomas, M., McBride, K., Medina, J. et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Current medical research and opinion* 2014; 30(3): 447-61.

134. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 471. 22. Dezember [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.

135. Bundesministerium für Gesundheit Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2016. 16. März 2017.

136. Statistisches Bundesamt Pressemitteilung vom 27. Januar 2017 – 33/17, Bevölkerung in Deutschland voraussichtlich auf 82,8 Millionen gestiegen. 2017.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für

die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	In Zyklen (1.200 mg alle 3 Wochen)	17	1
zVT				
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist</i>				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	In Zyklen (75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen)	17	1
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	In Zyklen (3 mg/kg alle 2 Wochen)	26	1
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie außer bei vorwiegender plattenepithelialer Histologie	In Zyklen (500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen)	17	1
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist</i>				
BSC	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Kontinuierlich	Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BSC: Best-Supportive-Care, KOF: Körperoberfläche, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Atezolizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Atezolizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Atezolizumab. Die empfohlene Dosierung beträgt 1.200 mg Atezolizumab alle drei Wochen [1]. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab bis zum Verlust des klinischen Nutzens (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt fortzuführen [1].

Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von Docetaxel

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Docetaxel entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Docetaxel Accord® [2]. Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC wird laut Fachinformation nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie die Gabe von Docetaxel als Monotherapie in der Dosierung von 75 mg/m² KOF in einer Infusion alle drei Wochen empfohlen. Das entspricht einem Behandlungstag pro Zyklus für die Berechnung. Die Fachinformation enthält keine Angabe zur Dauer der Behandlung.

Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von Nivolumab

Die für Erwachsene empfohlene Dosis von Nivolumab beträgt 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle zwei Wochen [3]. Für die Berechnung ergibt sich daraus ein Behandlungstag pro Zyklus. Die Behandlung soll solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird.

Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 26 Zyklen entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von Pemetrexed

Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie werden gemäß Fachinformation in Monotherapie mit einer empfohlenen Dosis von 500 mg/m² KOF Pemetrexed als Infusion am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus behandelt [4]. Somit handelt es sich um einen Behandlungstag pro Zyklus. In der Fachinformation findet sich keine Angabe zur Dauer der Behandlung.

Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von BSC

BSC wird angewendet bei Patienten nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie, die für eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist.

BSC wird kontinuierlich gegeben. Dies entspricht bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr 365 Behandlungstagen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	In Zyklen (1.200 mg alle 3 Wochen)	17
zVT			
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist</i>			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	In Zyklen (75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen)	17
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	In Zyklen (3 mg/kg alle 2 Wochen)	26
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie außer bei vorwiegender plattenepithelialer Histologie	In Zyklen (500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen)	17

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist</i>			
BSC	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BSC: Best-Supportive-Care, KOF: Körperoberfläche, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht- medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	17	1.200 mg	Keine DDD festgesetzt 20.400 mg (17x1.200 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zVT				
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist</i>				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	17	160 mg	2.720 mg (17x160 mg) entspricht 423 DDD (DDD Docetaxel=6,43 mg)
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit lokal einem fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	26	240 mg; 2 Durchstechflaschen mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 40 mg	6.240 mg (26x240 mg) entspricht 416 DDD (DDD Nivolumab=15 mg)
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie außer bei vorwiegender plattenepithelialer Histologie	17	1.000 mg; 2 Durchstechflaschen mit 500 mg	17.000 mg (17x1.000 mg) entspricht 395 DDD (DDD Pemetrexed=43 mg)
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist</i>				
BSC	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	365	Einmal täglich	365 Tage/Patient
BSC: Best-Supportive-Care, DDD: Definierte Tagesdosis, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich

sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht oder der KOF dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus 2013 des Statistischen Bundesamtes berechnet [5]. Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 76,3 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois [6] die durchschnittliche KOF mit 1,89 m² berechnet:

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725} \times 0,007184$$

Alle Angaben zu Festlegungen der definierten Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) wurden der amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation des DIMDI entnommen [7].

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Atezolizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Atezolizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Atezolizumab. Die empfohlene Dosierung beträgt 1.200 mg Atezolizumab alle drei Wochen [1]. Dies entspricht einer Packung Atezolizumab.

Für Atezolizumab wurde bisher weder auf Ebene der WHO noch in der amtlichen ATC/DDD-Klassifizierung des DIMDI eine DDD festgesetzt [7].

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab bis zum Verlust des klinischen Nutzens (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt fortzuführen [1]. Daher wird bei der Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen entspricht und damit einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 20.400 mg (17x1.200 mg) Atezolizumab.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel

Docetaxel wird laut Fachinformation alle drei Wochen als einstündige Infusion verabreicht. In der Monotherapie nach Versagen einer vorausgegangenen platinhaltigen Chemotherapie wird die Gabe von 75 mg/m^2 KOF empfohlen [2].

Aus der Dosisvorgabe von 75 mg/m^2 KOF errechnet sich eine benötigte Dosis von 141,75 mg Docetaxel, wenn die durchschnittliche KOF von $1,89 \text{ m}^2$ eingesetzt wird, die auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung [5] und der Berechnung nach Du Bois & Du Bois [6] basiert.

Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche zu 160 mg Docetaxel einzusetzen.

Die DDD für Docetaxel wurde auf 6,43 mg parenteral festgesetzt [7].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt bei 423 DDD, entsprechend 17 Durchstechflaschen à 160 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

Nivolumab wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation alle zwei Wochen in der Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht infundiert [3]. Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg [5] errechnet sich eine Dosis von 228,9 mg, für die je Behandlungstag eine Durchstechflasche zu 40 mg und zwei Durchstechflaschen zu 100 mg einzusetzen sind. Die Packungen enthalten jeweils eine Durchstechflasche. Für Nivolumab wurde eine DDD von 15 mg parenteral festgesetzt [7].

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26 Durchstechflaschen zu 40 mg plus 52 Durchstechflaschen zu 100 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt, das entspricht rechnerisch 416 DDD.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pemetrexed

In Monotherapie bei Patienten mit NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed 500 mg/m^2 KOF verabreicht als intravenöse Infusion am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus [4].

Basierend auf der berechneten durchschnittlichen Körperoberfläche von $1,89 \text{ m}^2$ ergibt sich eine zu verabreichende Gesamtdosis von 945 mg Pemetrexed. Für diese Dosis werden zwei Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed benötigt.

Die DDD für Pemetrexed beträgt 43 mg parenteral [7].

Daraus berechnet sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 395 DDD, entsprechend 34 Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von BSC

Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgen patientenindividuell unter Berücksichtigung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Komponenten. Es wird davon ausgegangen, dass Leistungen im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) gemäß § 37b Sozialgesetzbuch (SGB) V täglich an 365 Tagen im Jahr nötig sind [8, 9].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Atezolizumab	6.350,52 € (Tecentriq® 1.200 mg, 1 Durchstechflasche)	5.989,34 €
zVT		
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist</i>		
Docetaxel	1.396,73 € (Docetaxel Accord® 160 mg/8 ml, 1 Durchstechflasche)	1.329,20 €
Nivolumab	534,88 € (OPDIVO® 40 mg, 1 Durchstechflasche)	525,43 €
	1.320,73 € (OPDIVO® 100 mg, 1 Durchstechflasche)	1.246,44 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pemetrexed	2.533,24 € (ALIMTA® 500 mg, 1 Durchstechflasche)	2.077,31 €
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist</i>		
BSC	Tagessatz vollständige Versorgung SAPV: 225,00 €	225,00 €
<p>^a Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132d SGB V i. V. m. § 37b SGB V https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2017 und für Atezolizumab nach aktuellen Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. BSC: Best-Supportive-Care, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, SAPV: Spezialisierte ambulante Palliativversorgung, SGB: Sozialgesetzbuch, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis in der jeweiligen Dosierung gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) [9]. Dazu wurde die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg herangezogen. Alle angegebenen gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V spiegeln den aktuellen Stand gemäß Lauer-Taxe vom 15. Juli 2017 wider.

Angaben zu den Kosten von Atezolizumab

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 6.350,52 € (je 1.200 mg Durchstechflasche) folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 359,41 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 5.989,34 €

Angaben zu den Kosten von Docetaxel

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 1.396,73 € [10] folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 65,76 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V

- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.329,20 €

Angaben zu den Kosten von Nivolumab 40 mg

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 534,88 € [10] folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 29,01 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 525,43 €

Angaben zu den Kosten von Nivolumab 100 mg

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 1.320,73 € [10] folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 72,52 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.246,44 €

Angaben zu den Kosten von Pemetrexed

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 2.533,24 € [10] folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 141,40 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 312,76 € Rabatt gemäß Preismoratorium des Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetzes (AVWG), gemäß § 130a Abs. 3a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 2.077,31 €

Angaben zu den Kosten von BSC

Für Patienten nach einer Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist, ist BSC die zVT (siehe Abschnitt 3.1). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine „bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ [11].

Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft sieht ein individuelles Konzept für BSC vor, das Ernährungsberatung und -therapie, psychologische Beratung und Betreuung, Unterstützung im Tagesablauf, palliativmedizinische Versorgung sowie die Herstellung eines stabilen und kontinuierlichen Betreuungskontextes beinhaltet [12].

Aufgrund dieser individuellen Therapien und der Annahme, dass es sich vor allem um Patienten handelt, die in erheblichem Maße auf Unterstützung im Alltag angewiesen sind, ist eine Kostenschätzung nur näherungsweise möglich. Zur Berechnung wurde der Tagessatz der vollständigen SAPV gemäß § 37b SGB V mit 225,00 € der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein verwendet [8, 9].

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	17	1.207,00 €
zVT					
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist</i>					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	26	1.846,00 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist</i>					
BSC	Entfällt	-	-	-	-
BSC: Best Supportive Care, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert [13-15].

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

„Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche

Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe“ [16].

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen.

Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Entfällt	-	-
zVT				
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist</i>				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Entfällt	-	-
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Entfällt	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie außer bei vorwiegender plattenepithelialer Histologie	Zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason	3	51
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350-1.000 µg)	täglich	365
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg)	1	6
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist</i>				
BSC	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Entfällt	-	-
BSC: Best-Supportive-Care, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der jeweiligen aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden für ein Jahr hochgerechnet. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind.

Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie zum Beispiel die Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Prämedikation Pemetrexed

Zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason

Gemäß Fachinformation von Pemetrexed muss eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid erfolgen, was einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entspricht [4]. Zur Quantifizierung der Kosten dieser zusätzlichen GKV-Leistung wird auf den G-BA

Beschluss zu Nivolumab im Anwendungsgebiet verwiesen – dieser beziffert die Kosten mit 73,48 € Jahreskosten pro Patient [17].

Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350-1.000 µg)

Zur Reduktion der Toxizität müssen Patienten laut Fachinformation sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed mindestens fünf Dosen Folsäure erhalten, anschließend täglich eine orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350-1.000 µg) sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis [4]. Zur Quantifizierung der Kosten dieser zusätzlichen GKV-Leistung wird auf den G-BA Beschluss zu Nivolumab im Anwendungsgebiet verwiesen – dieser beziffert die Kosten mit 44,27-88,55 € Jahreskosten pro Patient [17].

Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg)

Die mit Pemetrexed behandelten Patienten müssen gemäß Fachinformation eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus [4]. Zur Quantifizierung der Kosten dieser zusätzlichen GKV-Leistung wird auf den G-BA Beschluss zu Nivolumab im Anwendungsgebiet verwiesen – dieser beziffert die Kosten mit 4,03 € Jahreskosten pro Patient [17].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason	73,48 €
Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350-1.000 µg)	44,27-88,55 €
Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg)	4,03 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Erläuterungen zu den Kosten pro Leistung der jeweiligen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen finden sich im Absatz oberhalb von Tabelle 3-23.

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23

(Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) Tabelle 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Entfällt	-	-
zVT				
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist</i>				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Entfällt	-	-
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Entfällt	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie außer bei vorwiegender plattenepithelialer Histologie	Zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason	73,48 €	702.321,84 € (582.182,04 € 1.044.591,68 €)
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350-1.000 µg)	44,27-88,55 € (Mittelwert 66,41 €)	634.746,78 € (526.166,43 € 944.084,56 €)
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg)	4,03 €	38.518,74 € (31.929,69 € 57.290,48 €)
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist</i>				
BSC	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	Entfällt	-	-
BSC: Best-Supportive-Care, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro ^{a,b}	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^{b,c}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie - Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist	103.025,78 € (101.818,78 €- 1.207 €+0 €)	984.720.405 € (816.273.255 € 1.464.614.488 €)
	- Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist	103.025,78 € (101.818,78 €- 1.207 €+0 €)	120.128.059 € (88.808.222 € 176.586.187 €)
zVT			
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie angezeigt ist</i>			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	23.973,40 € (22.596,40 €- 1.377 €+0 €)	229.137.757 € (189.941.248 € 340.805.854 €)
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	80.322,06 € (78.476,06 €- 1.846 €+0 €)	767.718.249 € (636.391.681 € 1.141.858.405 €)
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie außer bei vorwiegender platteneithelialer Histologie	72.149,46 € (70.628,54 €- 1.377 €+143,92 €)	689.604.539 € (571.640.172 € 1.025.676.723 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro ^{a,b}	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^{b,c}
<i>Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie und Krebsimmuntherapie nicht angezeigt ist</i>			
BSC	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	82.125,00 € (82.125,00€+0 €+ 0 €)	95.757.750 € (70.791.750 € 140.762.250 €)
<p>^a Gesamtkosten (Arzneimittelkosten+Kosten sonstige GKV-Leistungen+Kosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen).</p> <p>^b Die Darstellung erfolgt anhand gerundeter Werte.</p> <p>^c Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>BSC: Best-Supportive-Care, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapie des fortgeschrittenen NSCLC ist stark im Wandel. Dies ist vor allem durch die Identifikation molekulargenetischer Subtypen des NSCLC bedingt, die zielgerichtet behandelt werden können. Zu den breit einsetzbaren Chemotherapien zählen platinbasierte Kombinationschemotherapien mit einem Zytostatikum der dritten Generation. Diese werden in der Erstlinientherapie eingesetzt. In Folge wird mit Docetaxel bzw. Pemetrexed als Monotherapie weiterbehandelt. Dieser konventionelle Therapiealgorithmus hat sich durch die Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien im klinischen Alltag bereits verändert [18-22].

Durch die Zulassung von Atezolizumab steht nun eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die nach einer Vorbehandlung mit Chemotherapie eingesetzt werden kann [1].

Im Folgenden werden Faktoren dargestellt, die Einfluss auf den Versorgungsanteil von Atezolizumab nehmen können.

Die Anzahl an neuen Therapiemöglichkeiten für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC nimmt stetig zu. Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC werden in klinische Studien eingeschlossen und kommen daher nicht für den Einsatz von Atezolizumab in der Routineversorgung infrage. Zudem kann der Einsatz von Atezolizumab durch Präferenzen von Patienten und behandelnden Ärzten für alternative Therapien eingeschränkt werden.

Laut Fachinformation liegen für Atezolizumab neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Atezolizumab keine weiteren Kontraindikationen vor [1]. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch einen Teil der Behandlung erhalten haben. Dieser Anteil ist innerhalb der Versorgung der Zielpopulation abgebildet.

Es liegen keine Daten zu Patientenpräferenzen für Atezolizumab vor, weshalb diesbezüglich keine belastbaren Angaben gemacht werden können.

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Atezolizumab überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der genannten Faktoren ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil geringer ausfallen wird, als in Abschnitt 3.2.5 angegeben. Dies hat zur Folge, dass auch die Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) für Atezolizumab von den Angaben in Abschnitt 3.3.5 abweichen werden. Die Dynamik in der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC und den beschriebenen Faktoren hat zur Folge, dass Quellen zu den einzelnen Parametern schnell überholt sind und keine fundierte Aussage zu der zukünftigen Versorgungssituation mit Atezolizumab ermöglichen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden.

Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zu den jeweiligen Dosierungen wurden der entsprechenden Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) bzw. auf der Homepage der einzelnen Hersteller zu finden sind.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Die Eignung von DDD zur Bestimmung der Dosierung der zVT wurde als nicht ausreichend eingestuft. Aus diesem Grund werden zudem die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro Zyklus und Dosierung pro m² KOF verwendet. Zur Definition des „unisex-Standardpatienten“ wird auf die Daten des Statistischen Bundesamtes (Mikrozensus 2013) sowie auf die darauf basierende Formel von Dubois & Dubois zurückgegriffen [5, 6].

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 15. Juli 2017) berechnet [10]. Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen [9]. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe mit Stand 15. Juli 2017 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €) [10]. Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für einen Standardpatienten mit einer KOF von 1,89 m² wurde berücksichtigt.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung durchsucht. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Hierzu wurden alle notwendigen Interventionen („muss“-Optionen und „sollte“-Optionen) berücksichtigt. In den Fachinformationen aufgeführte, mögliche Zusatzbehandlungen und -leistungen („kann“-Optionen) wurden, wie in Abschnitt 3.3.4 aufgeführt, nicht berücksichtigt.

Arzneimittelkosten für die aufgeführten Prä- und Zusatzmedikationen wurden auf Grundlage der Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2017) berechnet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung für das Jahr 2017 monetär quantifiziert [23].

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet. Für das zu bewertende Arzneimittel Atezolizumab ist der Verwurf aufgrund der Formulierung nicht relevant. Kosten für die zVT und die möglichen zusätzlich notwendigen medikamentösen GKV-Leistungen wurden unter Berücksichtigung des Verwurfes berechnet.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Zur Darstellung des Versorgungsanteils mit Atezolizumab wurden Angaben aus Fachinformationen und Leitlinien herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration Limited Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Atezolizumab). Stand: September 2017.
2. Accord Healthcare Limited Fachinformation Docetaxel Accord 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: Juni 2017.
4. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Alimta® 100 mg/500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed). Stand: Januar 2017.
5. Statistisches Bundesamt Mikrozensus 2013 – Fragen zur Gesundheit, Körpermaße der Bevölkerung, Erschienen am 5. November 2014.

6. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3.
7. Wissenschaftliches Institut der AOK Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. Erstellt vom GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2017.
8. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein und Palliative-Care-Team Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V. 2010.
9. Bundesministerium der Justiz Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist. 2017.
10. Lauer-Taxe online 2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-077. 20. Oktober 2016.
12. Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., Branscheid, D., Flentje, M. et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64 Suppl 2: e1-164.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 4. Februar [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_BAnz.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 20. Oktober [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2733/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_BAnz.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin. 19. Juni [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2014.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 4. Februar [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 20. Oktober [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4023/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_TrG.pdf [Zugriff: 23.08.2017]. 2016.

18. Masters, G. A., Temin, S., Azzoli, C. G., Giaccone, G., Baker, S., Jr. et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(30): 3488-515.

19. Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., Gautschi, O., Hilbe, W. et al. Onkopedia Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017.

20. Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., Cufer, T., Ekman, S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v1-v27.

21. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 8.2017 – 14. Juli 2017.

22. Garcia-Campelo, R., Bernabe, R., Cobo, M., Corral, J., Coves, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2015; 17(12): 1020-9.

23. Kassenärztliche Bundesvereinigung Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus Anhang 1 der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Tecentriq[®] entnommen [1]. Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 1.200 mg, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

Dauer der Behandlung

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

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Tecentriq versäumt wurde, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Es wird empfohlen, nicht bis zur nächsten geplanten Dosis zu warten. Das Anwendungsschema muss so angepasst werden, dass ein 3-wöchiges Intervall zwischen den Dosen eingehalten wird.

Dosisanpassung während der Behandlung

Eine Dosisreduktion von Tecentriq wird nicht empfohlen.

Dosisverzögerung oder Absetzen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)

Tabelle 3-26: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hepatitis	Grad 2: (ALT oder AST >3 bis $5 \times$ obere Grenze des Normalwerts [ULN] <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut $>1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4: (ALT oder AST $>5 \times$ ULN <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut $>3 \times$ ULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) <i>oder</i> Symptomatische Kolitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Hypothyreose oder Hyperthyreose	Symptomatisch	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen <u>Hypothyreose:</u> Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch eine Thyroxin-Ersatztherapie unter Kontrolle gebracht wurden und die TSH-Spiegel abnehmen <u>Hyperthyreose:</u> Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch ein Thyreostatikum unter Kontrolle gebracht wurden und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert
Nebenniereninsuffizienz	Symptomatisch	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist
Hypophysitis	Grad 2 oder 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Typ-1-Diabetes mellitus	Grad 3 oder 4 Hyperglykämie (Nüchternblutglucose von >250 mg/dl oder $13,9$ mmol/l)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald durch eine Insulin-Ersatztherapie eine Kontrolle des Stoffwechsels erreicht wurde

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1 oder 2	Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Behandlung unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hautausschlag	Grad 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald der Hautausschlag abgeklungen ist und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom und Meningoenzephalitis	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Pankreatitis	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel ($>2 \times \text{ULN}$) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Serumamylase- und Lipase-Spiegel innerhalb von 12 Wochen wieder auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Nebenwirkungsgrade entsprechen der NCI-CTCAE Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).		
ALT: Alaninaminotransferase, AST: Aspartataminotransferase, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events NCI: National Cancer Institute, TSH: Thyrotropin stimulierendes Hormon, ULN: Obere Grenze des Normalwerts		

Tecentriq ist dauerhaft abzusetzen:

- bei Toxizität Grad 4, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können
- bei jeder wiederkehrenden Nebenwirkung \geq Grad 3
- wenn sich eine behandlungsbedingte Toxizität nicht innerhalb von 12 Wochen nach Einsetzen der Nebenwirkung auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert

- wenn eine Kortikosteroid-Dosis von >10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents aufgrund einer behandlungsbedingten Toxizität länger als 12 Wochen nach Einsetzen der Nebenwirkung benötigt wird.

Mit Tecentriq behandelte Patienten müssen den Patientenpass erhalten und über die Risiken von Tecentriq aufgeklärt werden (siehe auch Tecentriq Packungsbeilage).

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecentriq bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren keine Dosisanpassung von Tecentriq erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen.

Leberfunktionsstörung

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Tecentriq wurde bisher nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

ECOG-PS ≥ 2

Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 waren aus den klinischen Studien zu NSCLC und Zweitlinien-Urothelkarzinom ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

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.

Hinweise zur Verdünnung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Atezolizumab oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Handelsname und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert (oder angegeben) werden.

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Atezolizumab waren mit Unterbrechung der Behandlung mit Atezolizumab und Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung und/oder unterstützender Therapie reversibel. Es wurden immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet, die mehr als ein Körpersystem betrafen. Immunvermittelte Nebenwirkungen durch Atezolizumab können auch nach der letzten Dosis Atezolizumab auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und Kortikosteroide sind zu verabreichen. Nach Besserung auf \leq Grad 1 sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien von Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit einer systemischer Kortikosteroidanwendung unter Kontrolle gebracht werden konnten, kann die Gabe anderer systemischer Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

Atezolizumab muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung Grad 3 erneut auftritt sowie bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung mit einer Toxizität Grad 4, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Immunvermittelte Pneumonitis

Fälle von Pneumonitis, einschließlich tödlicher Fälle, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Pneumonitis von Grad 2 zu unterbrechen und eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Auftreten einer Pneumonitis von Grad 3 oder 4 muss die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Fälle von Hepatitis, einige mit tödlichem Ausgang, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis zu überwachen.

Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT) und Bilirubin sind vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung mit Atezolizumab in regelmäßigen Abständen und wenn klinisch indiziert zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist zu unterbrechen, wenn Grad 2-Ereignisse (ALT oder AST >3 bis 5x der oberen Grenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal, ULN) oder Bilirubin im Blut >1,5-3xULN) länger als fünf bis sieben Tage anhalten, und eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich das unerwünschte Ereignis auf ≤Grad 1 verbessert, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥1 Monat auszuschleichen.

Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf ≤Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Ereignissen von Grad 3 oder Grad 4 dauerhaft abzusetzen (ALT oder AST >5,0xULN oder Bilirubin im Blut >3xULN).

Immunvermittelte Kolitis

Fälle von Diarrhoe oder Kolitis wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Kolitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) oder Kolitis (symptomatisch) zu unterbrechen. Bei Grad 2 Diarrhoe oder Kolitis ist bei anhaltenden Symptomen über 5 Tage oder bei Wiederauftreten der Symptome eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Bei Grad 3 Diarrhoe oder Kolitis ist eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Nach einer Besserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden. Wenn sich die Symptome auf ≤Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf ≤Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Diarrhoe oder Kolitis von Grad 4 (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert) dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und Typ-1-Diabetes mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien zu überwachen. Die Schilddrüsenfunktion ist vor und regelmäßig während der Behandlung mit Atezolizumab zu überwachen. Für Patienten mit auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests zu Behandlungsbeginn ist eine geeignete Behandlung in Betracht zu ziehen.

Asymptomatische Patienten mit auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests können mit Atezolizumab behandelt werden. Bei symptomatischer Hypothyreose ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie nach Bedarf einzuleiten. Eine isolierte Hypothyreose kann durch eine Ersatztherapie und ohne Kortikosteroide behandelt werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und ein Thyreostatikum nach Bedarf anzuwenden. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome unter Kontrolle sind und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und wenn der Patient unter der Ersatztherapie (falls notwendig) stabil ist

Bei Hypophysitis Grad 2 oder 3 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Bei Bedarf sollte eine Hormonsubstitutionstherapie eingeleitet werden. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und wenn der Patient unter der Ersatztherapie (falls notwendig) stabil ist. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Hypophysitis Grad 4 dauerhaft abzusetzen.

Bei Typ-1-Diabetes mellitus ist eine Behandlung mit Insulin einzuleiten. Bei Hyperglykämie \geq Grad 3 (Nüchtern-glucose >250 mg/dl oder 13,9 mmol/l) ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder

aufgenommen werden, wenn durch eine Insulin-Ersatztherapie der Stoffwechsel wieder unter Kontrolle ist.

Immunvermittelte Meningoenzephalitis

Das Auftreten von Meningoenzephalitis wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer Meningitis oder Enzephalitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Meningitis oder Enzephalitis jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Nach einer Verbesserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden.

Immunvermittelte Neuropathien

Das Auftreten des myasthenen Syndroms/der Myasthenia gravis oder des Guillain-Barré-Syndroms, die lebensbedrohlich sein können, wurden bei Patienten beobachtet, die mit Atezolizumab behandelt wurden. Die Patienten sind auf Symptome einer motorischen oder sensorischen Neuropathie zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei myasthenem Syndrom/Myasthenia gravis oder Guillain-Barré-Syndrom jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Die Einleitung systemischer Kortikosteroide mit einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist in Betracht zu ziehen.

Immunvermittelte Pankreatitis

Das Auftreten von Pankreatitis, einschließlich eines Anstiegs der Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum, wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei \geq Grad 3 erhöhten Amylase- oder Lipase-Spiegeln im Serum ($>2 \times$ ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich die Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum innerhalb von zwölf Wochen wieder auf \leq Grad 1 verbessern oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Grad 4 Pankreatitis oder bei rezidivierender Pankreatitis jeglicher Grade dauerhaft abzusetzen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 1 oder 2 ist die Infusionsgeschwindigkeit zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen. Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 3 oder 4 ist Atezolizumab dauerhaft abzusetzen. Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 1 oder 2 können Atezolizumab unter engmaschiger Überwachung weiterhin erhalten; eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und Antihistaminikum kann in Erwägung gezogen werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, Pneumonitis in der Vorgeschichte, aktive Gehirnmastasen, humanes Immundefizienzvirus (HIV), Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C. Patienten, denen innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein attenuierter Lebendimpfstoff verabreicht wurde, sowie Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische immunstimulierende Arzneimittel oder innerhalb von zwei Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.

Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 zu Studienbeginn waren ausgeschlossen (außer in die Studie GO29293 [IMvigor210] Kohorte 1, die Patienten mit Urothelkarzinom einschloss, die nicht mit Cisplatin behandelbar waren, und einen ECOG-PS ≥ 2 erlaubte) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Aufgrund fehlender Daten sollte Atezolizumab bei diesen Patientenpopulationen nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

Anwendung von Atezolizumab bei bisher unbehandelten Patienten mit Urothelkarzinom, die als ungeeignet für eine Cisplatin-Therapie eingestuft wurden

Die Krankheitsmerkmale zu Behandlungsbeginn und die Prognosen in der Studienpopulation der IMvigor210 Kohorte 1 waren generell vergleichbar mit denen von Patienten in der Klinik, die als ungeeignet für eine Cisplatin-Therapie eingestuft werden, für die aber eine Carboplatin-basierte Kombinationschemotherapie infrage kommt. Für die Subgruppe von Patienten, die für keinerlei Chemotherapie geeignet sind, ist die Datenlage ungenügend. Daher sollte Atezolizumab bei diesen Patienten nach sorgfältiger Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Vorsicht eingesetzt werden.

Patientenpass

Jeder Arzt, der Tecentriq verschreibt, muss mit der Fachinformation und den Behandlungsempfehlungen vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer

Therapie mit Tecentriq mit dem Patienten besprechen. Dem Patient wird ein Patientenpass ausgehändigt und er wird aufgefordert, diesen immer bei sich zu tragen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Interaktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. Da Atezolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.

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

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für fünf Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Atezolizumab bei Schwangeren vor. Bisher wurden keine Entwicklungs- und Reproduktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass die Hemmung des PD-L1/PD-1-Signalweges in Schwangerschaft-Mausmodellen zu einer immunvermittelten Abstoßungsreaktion gegen den sich entwickelnden Fetus und zum fetalen Tod führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko hin, dass die Verabreichung von Atezolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fruchtschädigende Wirkung, einschließlich erhöhter Abort- oder Totgeburtsraten, haben kann.

Von humanen Immunglobulinen G1 (IgG1) ist bekannt, dass sie die Plazentaschranke passieren; daher besteht die Möglichkeit, dass Atezolizumab, ein IgG1, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übergehen kann.

Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Atezolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Atezolizumab in die Muttermilch übergeht. Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der erwartungsgemäß in der menschlichen Vormilch und in geringen Konzentrationen auch in der Muttermilch enthalten ist. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. 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.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Atezolizumab auf die Fertilität verfügbar. Es wurden keine Toxizitätsstudien zur Untersuchung des Einflusses von Atezolizumab auf die Reproduktion und auf die Entwicklung durchgeführt. Jedoch zeigten Daten einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie mit Mehrfachdosen von Atezolizumab eine Auswirkung auf den Menstruationszyklus, bei einer geschätzten mittleren Exposition (AUC), die dem 6-Fachen der AUC von Patienten in der empfohlenen Dosierung entsprach. Dieser Effekt war reversibel (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Eine Auswirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tecentriq hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen eine Fatigue auftritt, sind anzuweisen, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu Überdosierungen von Atezolizumab vor.

Im Fall einer Überdosierung sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität ist ab dem Zeitpunkt der Zubereitung für nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die zubereitete Infusionslösung sofort zu verwenden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Tecentriq enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe und muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden.

Nicht schütteln.

Hinweise zur Verdünnung

20 ml Konzentrat von Tecentriq aus der Durchstechflasche entnehmen und in einem 250 ml Polyvinylchlorid (PVC)-, Polyethylen (PE)- oder Polyolefin (PO)-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen. Nach der Verdünnung sollte 1 ml der Lösung ca. 4,4 mg Tecentriq (1.200 mg/270 ml) enthalten. Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu mischen. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation).

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor der Anwendung optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen. Wenn Schwebstoffe oder Verfärbungen bemerkt werden, darf die Lösung nicht verwendet werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Tecentriq und Infusionsbeuteln mit Oberflächen aus PVC, PE oder PO beobachtet. Auch bei In-Line-Filtern aus Polyethersulfon oder Polysulfon sowie bei Infusionssets und anderen Infusionshilfsmitteln aus PVC, PE, Polybutadien oder Polyetherurethan wurden keine Inkompatibilitäten festgestellt. Die Verwendung von In-Line-Filtern ist optional.

Beseitigung

Die Freisetzung von Tecentriq in die Umwelt ist so gering wie möglich zu halten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben: Tecentriq darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegt noch kein EPAR vor. Folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels sind in Anhang IID der Produktinformation genannt:

Risiko Management Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Tecentriq muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsstaat den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verteilungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit und Bereitstellung von Informationen zu Anzeichen und Symptomen wichtiger identifizierter Risiken von Atezolizumab einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes mellitus, Neuropathie, Meningoenzephalitis, Pankreatitis und infusionsbedingter Reaktionen, und wie diese zu behandeln sind.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Tecentriq in den Verkehr gebracht wird, sowohl alle Angehörigen von Gesundheitsberufen, die Tecentriq voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit Tecentriq behandelt werden, und deren Betreuungspersonen Zugang zu folgenden Schulungsmaterialien erhalten bzw. ihnen diese zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen soll beinhalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Anleitung für Angehörige von Gesundheitsberufen

Die Anleitung für Angehörige von Gesundheitsberufen soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Relevante Informationen (z. B. Schwere, Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität, soweit zutreffend) für folgende Sicherheitsrisiken in Zusammenhang mit der Anwendung von Tecentriq:
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Pankreatitis
 - Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)
 - Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis)
 - Immunvermittelte Meningoenzephalitis

- Infusionsbedingte Reaktionen
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen
- Angaben darüber, wie die Sicherheitsbedenken durch geeignetes Monitoring und geeignetes Management minimiert werden können.
- Erinnerung, den Patientenpass an alle Patienten abzugeben, die mit Tecentriq behandelt werden und sie anzuweisen, diesen jedem Angehörigen von Gesundheitsberufen vorzulegen, der sie behandeln könnte.
- Erinnerung, die Patienten/deren Betreuungspersonen über die Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen aufzuklären sowie über die Notwendigkeit, diese sofort ihrem Arzt mitzuteilen.

Der Patientenpass soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Kurze Einführung zu Atezolizumab (Indikation und Zweck des Passes)
- Information, dass Atezolizumab schwerwiegende Nebenwirkungen während oder nach der Behandlung verursachen kann, die sofort behandelt werden müssen.
- Beschreibung wichtiger Anzeichen und Symptome der folgenden Sicherheitsrisiken und die Erinnerung hinsichtlich der Wichtigkeit, ihren behandelnden Arzt sofort zu informieren, wenn Symptome auftreten, anhalten oder sich verschlechtern:
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Pankreatitis
 - Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)
 - Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis)
 - Immunvermittelte Meningoenzephalitis
 - Infusionsbedingte Reaktionen
- Warnhinweis für die Patienten hinsichtlich der Wichtigkeit, den Arzt sofort aufzusuchen, wenn bei ihnen einer der aufgeführten Anzeichen oder Symptome auftritt sowie über die Wichtigkeit, nicht zu versuchen, diese selbst zu behandeln.
- Erinnerung, den Patientenpass ständig mit sich zu führen und diesen jedem Angehörigen von Gesundheitsberufen vorzulegen, der sie behandeln könnte.

- Der Patientenpass soll außerdem dazu auffordern, Kontaktinformationen des Arztes einzutragen und einen Warnhinweis für Angehörige von Gesundheitsberufen enthalten, die den Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt behandeln könnten, auch in einer Notfallsituation, dass der Patient Tecentriq erhält.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die finalen OS-Ergebnisse der Studie IMvigor210 einreichen, um die Wirksamkeit von Atezolizumab bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom weiter zu untersuchen.	Einreichung der Studienergebnisse: 30. Juni 2019
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den abschließenden Studienbericht für die Studie IMvigor211 einreichen, um die Wirksamkeit von Atezolizumab verglichen mit Chemotherapie in der Zweit-/Drittlinienbehandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom weiter zu untersuchen.	Einreichung der Studienergebnisse: 31. Mai 2019
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den abschließenden Studienbericht für die Studie IMvigor130 einreichen, um die Wirksamkeit einer Atezolizumab Monotherapie verglichen mit Atezolizumab plus Carboplatin/Gemcitabin verglichen mit Placebo plus Cisplatin/Gemcitabin bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, die für eine Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie als geeignet bzw. als ungeeignet angesehen werden, weiter zu untersuchen.	Einreichung der Studienergebnisse: 31. Juli 2021
OS: Gesamtüberleben, PAES: Post-Authorisation Efficacy Studies	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht wurden, sind in Tabelle 3-27 dargestellt.

Tabelle 3-27: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung				
Wichtige identifizierte Risiken						
Immunvermittelte Hepatitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz + Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass	<p>RMP</p> <p>Ärzte sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome von Veränderungen der Leberfunktion überwachen und hierzu vor und nach Beginn der Therapie mit Tecentriq entsprechende Laboruntersuchungen durchführen. Patienten mit abweichenden Ergebnissen der Leberfunktionstests vor Beginn einer Therapie mit Tecentriq, sollten angemessen behandelt werden.</p> <p>Wenn ein Patient Leberenzym erhöhungen oder eine Hepatitis entwickelt, kann der Arzt entscheiden, Tecentriq vorübergehend oder dauerhaft abzusetzen und es kann eine Behandlung mit Kortikosteroiden (Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen) erforderlich sein.</p> <p>Die Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn sie Symptome wie Gelbfärbung der Haut oder der Augen, Übelkeit, Erbrechen, Blutungen oder Blutergüsse, dunkel gefärbten Urin oder Magenschmerzen bemerken.</p> <p>SmPC</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen</p> <table border="1" data-bbox="769 1205 1407 1742"> <tbody> <tr> <td data-bbox="769 1205 1088 1563">Grad 2: (ALT oder AST >3 bis 5xULN <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >1,5 bis 3xULN)</td> <td data-bbox="1088 1205 1407 1563">Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="769 1563 1088 1742">Grad 3 oder 4: (ALT oder AST >5xULN <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >3xULN)</td> <td data-bbox="1088 1563 1407 1742">Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.</td> </tr> </tbody> </table> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Fälle von Hepatitis, einige mit tödlichem Ausgang, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer</p>	Grad 2: (ALT oder AST >3 bis 5xULN <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >1,5 bis 3xULN)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.	Grad 3 oder 4: (ALT oder AST >5xULN <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >3xULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.
Grad 2: (ALT oder AST >3 bis 5xULN <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >1,5 bis 3xULN)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.					
Grad 3 oder 4: (ALT oder AST >5xULN <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >3xULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.					

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung
		<p>Hepatitis zu überwachen.</p> <p>AST, ALT und Bilirubin sind vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung mit Atezolizumab in regelmäßigen Abständen und wenn klinisch indiziert zu überwachen.</p> <p>Die Behandlung mit Atezolizumab ist zu unterbrechen, wenn Grad 2-Ereignisse (ALT oder AST >3-5xULN oder Bilirubin im Blut >1,5-3xULN) länger als 5 bis 7 Tage anhalten, und eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich das unerwünschte Ereignis auf ≤Grad 1 verbessert, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥1 Monat auszuschleichen.</p> <p>Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf ≤Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Ereignissen von Grad 3 oder Grad 4 dauerhaft abzusetzen (ALT oder AST >5,0xULN oder Bilirubin im Blut >3xULN).</p> <p>4.8 Nebenwirkungen Hepatitis tritt gelegentlich auf.</p>
Immunvermittelte Pneumonitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz + Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass	<p>RMP</p> <p>Ärzte sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome von Pneumonitis überwachen. Wenn ein Patient eine Pneumonitis entwickelt, kann der Arzt Tecentriq vorübergehend oder dauerhaft absetzen und es kann eine Behandlung mit Kortikosteroiden erforderlich sein.</p> <p>Die Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn sie Symptome wie neu auftretenden oder sich verschlechternden Husten, Kurzatmigkeit oder Schmerzen im Brustkorb bemerken.</p> <p>SmPC</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung	
		Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.
		Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.
Immunvermittelte Kolitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz + Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass	<p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Fälle von Pneumonitis, einschließlich tödlicher Fälle, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen.</p> <p>Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Pneumonitis von Grad 2 zu unterbrechen und eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Auftreten einer Pneumonitis von Grad 3 oder 4 muss die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abgesetzt werden.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Pneumonitis tritt häufig auf.</p> <p>RMP</p> <p>Ärzte sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwachen. Wenn ein Patient eine Kolitis entwickelt, kann der Arzt Tecentriq vorübergehend oder dauerhaft absetzen, und es kann eine Behandlung mit Kortikosteroiden erforderlich sein.</p> <p>Die Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn sie Symptome wie Durchfall (wässrige oder weiche Stühle), mit Blut oder Schleim durchsetzte Stühle oder Bauchschmerzen bemerken.</p>	

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung				
		<p>SmPC</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen</p> <table border="1" data-bbox="770 510 1402 999"> <tr> <td data-bbox="770 510 1086 869">Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) <i>oder</i> Symptomatische Kolitis</td> <td data-bbox="1086 510 1402 869">Behandlung mit Tecentriq unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 869 1086 999">Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)</td> <td data-bbox="1086 869 1402 999">Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.</td> </tr> </table> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Fälle von Diarrhoe oder Kolitis wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Kolitis zu überwachen.</p> <p>Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) oder Kolitis (symptomatisch) zu unterbrechen. Bei Grad 2 Diarrhoe oder Kolitis ist bei anhaltenden Symptomen über 5 Tage oder bei Wiederauftreten der Symptome eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Bei Grad 3 Diarrhoe oder Kolitis ist eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Nach einer Besserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Diarrhoe oder Kolitis von Grad 4 (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert) dauerhaft abzusetzen.</p>	Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) <i>oder</i> Symptomatische Kolitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.	Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.
Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) <i>oder</i> Symptomatische Kolitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.					
Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.					

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung				
		4.8 Nebenwirkungen Kolitis tritt häufig auf.				
Immunvermittelte Pankreatitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz + Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass	<p>RMP Ärzte sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis überwachen. Wenn ein Patient eine Pankreatitis entwickelt oder erhöhte Werte der Bauchspeicheldrüsen-Enzyme hat, kann der Arzt Tecentriq vorübergehend oder dauerhaft absetzen, und es kann eine Behandlung mit Kortikosteroiden erforderlich sein. Die Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn sie Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen bemerken.</p> <p>SmPC 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen</p> <table border="1" data-bbox="769 969 1407 1512"> <tbody> <tr> <td data-bbox="769 969 1088 1435">Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel (>2xULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis</td> <td data-bbox="1088 969 1407 1435">Behandlung mit Tecentriq unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Serumamylase- und Lipase-Spiegel innerhalb von 12 Wochen wieder auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="769 1435 1088 1512">Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis</td> <td data-bbox="1088 1435 1407 1512">Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.</td> </tr> </tbody> </table> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Das Auftreten von Pankreatitis, einschließlich eines Anstiegs der Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum, wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis zu überwachen. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei ≥Grad 3 erhöhten Amylase- oder Lipase-Spiegeln im Serum (>2xULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten.</p>	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel (>2xULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Serumamylase- und Lipase-Spiegel innerhalb von 12 Wochen wieder auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.
Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel (>2xULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Serumamylase- und Lipase-Spiegel innerhalb von 12 Wochen wieder auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.					
Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.					

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung
		<p>Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich die Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum innerhalb von 12 Wochen wieder auf \leqGrad 1 verbessern oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Grad 4 Pankreatitis oder bei rezidivierender Pankreatitis jeglicher Grade dauerhaft abzusetzen.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen Pankreatitis tritt gelegentlich auf.</p>
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus Typ I • Hypothyreose • Hyperthyreose • Nebenniereninsuffizienz • Hypophysitis 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz + Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass</p>	<p>RMP</p> <p>Ärzte sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien überwachen.</p> <p>Wenn ein Patient Diabetes entwickelt, kann eine Insulin-Therapie erforderlich sein, und die Therapie mit Tecentriq kann vorübergehend abgesetzt werden, bis die Blutzuckerwerte kontrolliert sind.</p> <p>Die Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn sie Symptome bemerken wie stärkeres Hunger- oder Durstgefühl als gewöhnlich, Bedürfnis häufigeren Wasserlassens, Gewichtsverlust und Müdigkeit.</p> <p>Die Blutuntersuchungen auf Schilddrüsenhormonwerte sollten regelmäßig vor und während der Therapie mit Tecentriq überwacht und Abweichungen angemessen behandelt werden. Wenn ein Patient Symptome einer Hypothyreose oder Hyperthyreose entwickelt, kann Tecentriq vorübergehend abgesetzt und Schilddrüsenhormone oder andere Schilddrüsenmedikation verabreicht werden.</p> <p>Wenn sich Symptome einer Nebenniereninsuffizienz entwickeln, sollte Tecentriq vorübergehend abgesetzt und Kortikosteroide verabreicht werden.</p> <p>Die Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn sie Symptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust, Gewichtszunahme, Stimmungsänderungen, Haarverlust, Verstopfung und Schwindel bemerken.</p> <p>Wenn sich Symptome einer Hypophysitis entwickeln, sollte Tecentriq vorübergehend abgesetzt und Kortikosteroide verabreicht werden.</p> <p>Die Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn sie Symptome wie anhaltende Müdigkeit und anhaltende Kopfschmerzen bemerken.</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung		
		<p>SmPC</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen</p>		
		Typ-1-Diabetes mellitus	Grad 3 oder 4 Hyperglykämie (Nüchtern-glucose von >250 mg/dl oder 13,9 mmol/l)	<p>Behandlung mit Tecentriq unterbrechen.</p> <p>Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald durch eine Insulin-Ersatztherapie eine Kontrolle des Stoffwechsels erreicht wurde.</p>
		Hypothyreose oder Hyperthyreose	Symptomatisch	<p>Behandlung mit Tecentriq unterbrechen.</p> <p>Hypothyreose: Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch eine Thyroxin-Ersatztherapie unter Kontrolle gebracht wurden und die TSH-Spiegel abnehmen.</p> <p>Hyperthyreose: Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch ein Thyreostatikum unter Kontrolle gebracht wurden und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert.</p>
		Nebenniereninsuffizienz	Symptomatisch	<p>Behandlung mit Tecentriq unterbrechen.</p> <p>Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung
		<p>Schilddrüsenfunktion ist vor und regelmäßig während der Behandlung mit Atezolizumab zu überwachen. Für Patienten mit auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests zu Behandlungsbeginn ist eine geeignete Behandlung in Betracht zu ziehen.</p> <p>Asymptomatische Patienten mit auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests können mit Atezolizumab behandelt werden. Bei symptomatischer Hypothyreose ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie nach Bedarf einzuleiten. Eine isolierte Hypothyreose kann durch eine Ersatztherapie und ohne Kortikosteroide behandelt werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und ein Thyreostatikum nach Bedarf anzuwenden. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome unter Kontrolle sind und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert.</p> <p>Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf \leqGrad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leqGrad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und wenn der Patient unter der Ersatztherapie (falls notwendig) stabil ist.</p> <p>Bei Hypophysitis Grad 2 oder 3 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Bei Bedarf sollte eine Hormonsubstitutionstherapie eingeleitet werden. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf \leqGrad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leqGrad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und wenn der Patient unter der Ersatztherapie (falls notwendig) stabil ist. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Hypophysitis Grad 4 dauerhaft abzusetzen.</p> <p>Bei Typ-1-Diabetes mellitus ist eine Behandlung mit</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung		
		<p>Insulin einzuleiten. Bei Hyperglykämie \geq Grad 3 (Nüchtern-glucose >250 mg/dl oder 13,9 mmol/l) ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn durch eine Insulin-Ersatztherapie der Stoffwechsel wieder unter Kontrolle ist.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen Hypo- und Hyperthyreose treten häufig auf. Diabetes mellitus und Nebenniereninsuffizienz treten gelegentlich auf. Hypophysitis tritt selten auf.</p>		
<p>Immunvermittelte Neuropathien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myasthenia gravis • Guillain-Barré-Syndrom 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz + Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass</p>	<p>RMP Ärzte sollten Patienten auf Symptome von Muskelschwäche und Nervenschädigung überwachen. Tecentriq sollte dauerhaft abgesetzt werden, falls sich Myasthenia gravis oder ein Guillain-Barré-Syndrom entwickelt und es kann eine Behandlung mit Kortikosteroiden erforderlich sein. Die Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn sie Symptome wie Muskelschwäche und Taubheit oder ständiges Kribbeln in Händen und Füßen entwickeln.</p> <p>SmPC 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen</p> <table border="1" data-bbox="770 1261 1402 1339"> <tr> <td data-bbox="770 1261 1086 1339">Alle Grade</td> <td data-bbox="1086 1261 1402 1339">Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.</td> </tr> </table> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Das Auftreten des myasthenen Syndroms/der Myasthenia gravis oder des Guillain-Barré-Syndroms, die lebensbedrohlich sein können, wurden bei Patienten beobachtet, die mit Atezolizumab behandelt wurden. Die Patienten sind auf Symptome einer motorischen oder sensorischen Neuropathie zu überwachen. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei myasthenem Syndrom/Myasthenia gravis oder Guillain-Barré-Syndrom jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Die Einleitung systemischer Kortikosteroide mit einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist in Betracht zu ziehen.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen Guillain-Barré-Syndrom tritt gelegentlich auf. Myasthenes Syndrom tritt selten auf.</p>	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.
Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.			

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung		
Immunvermittelte Meningoenzephalitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz + Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass	<p>RMP</p> <p>Ärzte sollten Patienten auf Symptome überwachen und Tecentriq dauerhaft absetzen, wenn der Patient eine Meningoenzephalitis entwickelt. Die Behandlung mit Kortikosteroiden sollte begonnen werden.</p> <p>Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn sie Symptome wie Nackensteifheit, starke Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit der Augen, Verwirrung oder Schläfrigkeit bemerken.</p> <p>SmPC</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen</p> <table border="1" data-bbox="770 898 1402 972"> <tr> <td data-bbox="770 898 1086 972">Alle Grade</td> <td data-bbox="1086 898 1402 972">Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.</td> </tr> </table> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Das Auftreten von Meningoenzephalitis wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer Meningitis oder Enzephalitis zu überwachen.</p> <p>Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Meningitis oder Enzephalitis jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Nach einer Verbesserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Nichtinfektiöse Meningitis tritt gelegentlich auf. Nichtinfektiöse Enzephalitis tritt selten auf.</p>	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.
Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.			
Infusionsbedingte Reaktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz + Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass	<p>RMP</p> <p>Ärzte sollten Patienten auf Symptome von Infusionsreaktionen überwachen, die Fieber, Schüttelfrost, Kurzatmigkeit und Hitzewallungen beinhalten können. Abhängig von der Schwere der Reaktion können die Infusionsraten reduziert oder die Infusion gestoppt werden. Das dauerhafte Absetzen von Tecentriq kann erforderlich sein, wenn die infusionsbedingten Reaktionen schwerwiegend sind.</p>		

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung				
		<p>SmPC</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen</p> <table border="1" data-bbox="769 551 1404 833"> <tr> <td data-bbox="769 551 1086 763">Grad 1 oder 2</td> <td data-bbox="1086 551 1404 763">Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Behandlung unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="769 763 1086 833">Grad 3 oder 4</td> <td data-bbox="1086 763 1404 833">Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.</td> </tr> </table> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Infusionsbedingte Reaktionen wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).</p> <p>Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 1 oder 2 ist die Infusionsgeschwindigkeit zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen. Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 3 oder 4 ist Atezolizumab dauerhaft abzusetzen. Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 1 oder 2 können Atezolizumab unter engmaschiger Überwachung weiterhin erhalten; eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und Antihistaminikum kann in Erwägung gezogen werden.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Infusionsbedingte Reaktionen treten häufig auf.</p>	Grad 1 oder 2	Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Behandlung unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist.	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.
Grad 1 oder 2	Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Behandlung unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist.					
Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.					
Wichtige potenzielle Risiken						
Embryo-fetale Toxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP</p> <p>Tecentriq wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potentielle Risiko für den Fetus. Wenn Patienten schwanger werden könnten, sollte während der Behandlung mit Tecentriq und bis zu fünf Monate nach der letzten Dosis eine effektive Verhütungsmethode angewendet werden.</p> <p>SmPC</p> <p>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter:</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine</p>				

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung
		<p>wirksame Verhütungsmethode anwenden.</p> <p>Schwangerschaft: Es liegen keine Daten zur Anwendung von Atezolizumab bei Schwangeren vor. Bisher wurden keine Entwicklungs- und Reproduktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass die Hemmung des PD-L1/PD-1-Signalweges in Schwangerschaft-Mausmodellen zu einer immunvermittelten Abstoßungsreaktion gegen den sich entwickelnden Fetus und zum fetalen Tod führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko hin, dass die Verabreichung von Atezolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fruchtschädigende Wirkung, einschließlich erhöhter Abort- oder Totgeburtsraten, haben kann.</p> <p>Von humanen IgG1 ist bekannt, dass sie die Plazentaschranke passieren; daher besteht die Möglichkeit, dass Atezolizumab, ein IgG1, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übergehen kann.</p> <p>Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Atezolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich.</p> <p>Fertilität: Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Atezolizumab auf die Fertilität verfügbar. Es wurden keine Toxizitätsstudien zur Untersuchung des Einflusses von Atezolizumab auf die Reproduktion und auf die Entwicklung durchgeführt. Jedoch zeigten Daten einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie mit Mehrfachdosen von Atezolizumab eine Auswirkung auf den Menstruationszyklus, bei einer geschätzten mittleren Exposition (AUC), die dem 6-Fachen der AUC von Patienten in der empfohlenen Dosierung entsprach. Dieser Effekt war reversibel (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Eine Auswirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht beobachtet.</p> <p>5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Fertilität: Es wurden keine Studien zur Beeinflussung Fertilität durch Atezolizumab durchgeführt. Die Studie zur langfristigen Toxizität beinhaltete jedoch die Beurteilung der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane von Cynomolgus-Affen. Die wöchentliche Verabreichung von Atezolizumab an weibliche Affen in Dosen, die etwa dem 6-Fachen der AUC von Patienten in der empfohlenen Dosierung entsprachen, verursachte einen unregelmäßigen</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung
		<p>Menstruationszyklus und einen Mangel an neu gebildeten Gelbkörpern in den Eierstöcken, was reversibel war. Eine Auswirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht festgestellt</p> <p>Teratogenität: Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität oder Teratogenität mit Atezolizumab durchgeführt. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-L1/PD-1-Signalweges eine immunvermittelte Abstoßung des sich entwickelnden Fötus, die zu dessen Tod führt, hervorrufen kann. Die Anwendung von Atezolizumab könnte demnach den menschlichen Fötus schädigen, dies kann eine embryonale Letalität miteinschließen.</p>
Anti-therapeutische Antikörper (ATA)	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzlich: Studien GO28915 (OAK) und GO29294 (IMvigor211)	<p>RMP Prospektive Datensammlung zur Evaluation der Inzidenz und der Folgen. OAK & IMvigor211: Evaluation der Inzidenz von ATAs gegen Atezolizumab und Untersuchung des möglichen Zusammenhangs der Immunantwort mit Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit.</p> <p>SmPC 4.8 Nebenwirkungen Immunogenität: In der Studie IMvigor210 wurden 43,9% der Patienten an einem oder mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung positiv auf ATA gegen Atezolizumab getestet. In der Studie OAK (GO28915) lag die Rate der therapiebedingten ATA bei 30,4%. Insgesamt schien die ATA-Positivität keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit zu haben. Es liegen keine Daten vor, um Schlussfolgerungen über mögliche Auswirkungen von neutralisierenden Antikörpern zu ziehen.</p>
Immunvermittelte Myositis	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Kein Passus in der SmPC.
Okulare inflammatorische Toxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Kein Passus in der SmPC.
Immunvermittelte Nephritis	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Kein Passus in der SmPC.

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung				
Immunvermittelte schwerwiegende kutane Nebenwirkungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen</p> <table border="1" data-bbox="770 483 1402 860"> <tr> <td data-bbox="770 483 1086 781">Grad 3</td> <td data-bbox="1086 483 1402 781">Behandlung mit Tecentriq unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald der Hautausschlag abgeklungen ist und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="770 781 1086 860">Grad 4</td> <td data-bbox="1086 781 1402 860">Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.</td> </tr> </table> <p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Hautausschlag tritt sehr häufig auf.</p>	Grad 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald der Hautausschlag abgeklungen ist und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.
Grad 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald der Hautausschlag abgeklungen ist und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.					
Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen.					
Immunvermittelte Vaskulitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Kein Passus in der SmPC.				
Fehlende Informationen						
Anwendung bei Patienten, die eine Autoimmunerkrankung in der Anamnese haben	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>SmPC</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, Pneumonitis in der Vorgeschichte, aktive Gehirnmetastasen, HIV, Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C. Patienten, denen innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein attenuierter Lebendimpfstoff verabreicht wurde, sowie Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische immunstimulierende Arzneimittel oder innerhalb von 2 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.</p> <p>Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 zu Studienbeginn waren ausgeschlossen (außer in die Studie GO29293 [IMvigor210] Kohorte 1, die Patienten mit Urothelkarzinom einschloss, die nicht mit Cisplatin behandelbar waren, und einen Performance-Status ≥ 2 erlaubte) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p>Aufgrund fehlender Daten sollte Atezolizumab bei diesen Patientenpopulationen nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.</p>				

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung
Anwendung bei Patienten, die eine vorbestehende virale oder bakterielle Infektion haben	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Kein Passus in der SmPC.
Anwendung bei Patienten, die in der Vorgeschichte schwere Reaktionen auf andere Immun-Checkpoint-Inhibitoren hatten	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Kein Passus in der SmPC.
Gleichzeitige Anwendung von anderen immunmodulatorischen Therapien	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzlich: Study GO29322	<p>SmPC</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, Pneumonitis in der Vorgeschichte, aktive Gehirnmetastasen, HIV, Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C. Patienten, denen innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein attenuierter Lebendimpfstoff verabreicht wurde, sowie Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische immunstimulierende Arzneimittel oder innerhalb von 2 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.</p> <p>Patienten mit einem Performance-Status ≥ 2 zu Studienbeginn waren ausgeschlossen (außer in die Studie GO29293 [IMvigor210] Kohorte 1, die Patienten mit Urothelkarzinom einschloss, die nicht mit Cisplatin behandelbar waren, und einen Performance-Status ≥ 2 erlaubte) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p>Aufgrund fehlender Daten sollte Atezolizumab bei diesen Patientenpopulationen nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.</p>
Potentielle pharmakodynamische Interaktionen mit systemischen Immunsuppressiva einschließlich Kortikosteroide	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>SmPC</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, Pneumonitis in der Vorgeschichte, aktive Gehirnmetastasen, HIV, Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C. Patienten, denen innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein attenuierter Lebendimpfstoff verabreicht wurde, sowie Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische immunstimulierende Arzneimittel oder innerhalb von 2 Wochen vor Aufnahme in die Studie</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung
		<p>systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit einem Performance-Status ≥ 2 zu Studienbeginn waren ausgeschlossen (außer in die Studie GO29293 [IMvigor210] Kohorte 1, die Patienten mit Urothelkarzinom einschloss, die nicht mit Cisplatin behandelbar waren, und einen Performance-Status ≥ 2 erlaubte) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p>Aufgrund fehlender Daten sollte Atezolizumab bei diesen Patientenpopulationen nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.</p> <p>4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Interaktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. Da Atezolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.</p> <p>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).</p>
Gleichzeitige Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzlich: Studie WO29635	<p>SmPC</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, Pneumonitis in der Vorgeschichte, aktive Gehirnmetastasen, HIV, Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C. Patienten, denen innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein attenuierter Lebendimpfstoff verabreicht wurde, sowie Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische immunstimulierende Arzneimittel oder innerhalb von 2 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.</p> <p>Patienten mit einem Performance-Status ≥ 2 zu Studienbeginn waren ausgeschlossen (außer in die Studie GO29293 [IMvigor210] Kohorte 1, die Patienten mit Urothelkarzinom einschloss, die nicht mit Cisplatin behandelbar waren, und einen Performance-Status ≥ 2</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung
		<p>erlaubte) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p>Aufgrund fehlender Daten sollte Atezolizumab bei diesen Patientenpopulationen nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.</p>
<p>Anwendung bei Patienten mit schweren Leber-, Nieren-, Herz- oder anderen Organbeeinträchtigungen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p>	<p>SmPC</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Nierenfunktionsstörung: Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen.</p> <p>Leberfunktionsstörung: Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Tecentriq wurde bisher nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p>5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Nierenfunktionsstörung: Es wurden keine spezifischen Studien zur Anwendung von Atezolizumab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. In der populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Clearance von Atezolizumab bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis 89 ml/min/1,73 m²; n = 208) oder moderater (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m²; n = 116) Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR höher als oder gleich 90 ml/min/1,73 m²; n = 140) festgestellt. Nur wenige Patienten hatten eine schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m²; n = 8) (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab ist nicht bekannt.</p> <p>Leberfunktionsstörung: Es wurden keine spezifischen Studien zur Anwendung von Atezolizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. In der populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Clearance von Atezolizumab bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Bilirubin >1,0 bis 1,5 × ULN und beliebige</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung
		<p>AST, n = 71) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (Bilirubin und AST \leq ULN, n=401) festgestellt. Zu Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Leberfunktionsstörungen wurden nach den Kriterien für Leberfunktionsstörungen des Instituts für Krebskrankungen (NCI) definiert (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Auswirkung einer moderaten oder schweren Leberfunktionsstörung (Bilirubin $>1,5 \times$ bis $3 \times$ ULN und beliebige AST oder Bilirubin $\geq 3 \times$ ULN und beliebige AST) auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab ist nicht bekannt.</p>
Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren (Kinder und Jugendliche)	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzlich: Studie GO29664	<p>SmPC</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecentriq bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Atezolizumab bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.</p>
Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>SmPC</p> <p>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Schwangerschaft:</p> <p>Es liegen keine Daten zur Anwendung von Atezolizumab bei Schwangeren vor. Bisher wurden keine Entwicklungs- und Reproduktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass die Hemmung des PD-L1/PD-1-Signalweges in Schwangerschaft-Mausmodellen zu einer immunvermittelten Abstoßungsreaktion gegen den sich entwickelnden Fetus und zum fetalen Tod führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko hin, dass die Verabreichung von Atezolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fruchtschädigende Wirkung, einschließlich erhöhter Abort- oder Totgeburtsraten, haben kann.</p> <p>Von humanen Immunglobulinen G1 (IgG1) ist bekannt, dass sie die Plazentaschranke passieren; daher besteht die Möglichkeit, dass Atezolizumab, ein IgG1, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übergehen kann.</p> <p>Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Atezolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich.</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung
		<p>Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Atezolizumab in die Muttermilch übergeht. Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der erwartungsgemäß in der menschlichen Vormilch und in geringen Konzentrationen auch in der Muttermilch enthalten ist. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. 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.</p>
Langzeitanwendung	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzlich: Studien MO39171 und MO29983	Kein Passus in der SmPC.
Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab zur Behandlung des Urothelkarzinoms bei Patienten, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP Es liegen keine ausreichenden Informationen über Patienten vor, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind. Atezolizumab sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht und nur nach individueller sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.</p> <p>SmPC Kein Passus in der SmPC.</p>
Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab in Kombination mit oder bei sequentieller Anwendung bei Patienten, denen eine intravesikale BCG Impfung verabreicht worden ist	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzlich: Studie WO29635	<p>RMP Intravesikales BCG, welches für die Behandlung des Urothelkarzinoms relevant ist, wurde nicht begleitend oder in sequentieller Anwendung mit Atezolizumab untersucht und das Verträglichkeitsprofil ist nicht bekannt.</p> <p>SmPC Kein Passus in der SmPC.</p>
<p>ALT: Alaninaminotransferase, AST: Aspartataminotransferase, ATA: Anti-Therapeutische Antikörper, AUC: Fläche unter der Kurve, BCG: Bacillus Calmette-Guérin, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HIV: Humanes Immundefizienzvirus, IgG1: Immunglobulin G1, NCI: National Cancer Institute, PD-1: Programmed Death 1, PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, RMP: Risk-Management-Plan, SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, ULN: Obere Grenze des Normalwerts</p>		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Tecentriq ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Anhang I [1] und II der (deutschen) Produktinformation und Risk-Management-Plan (EU-RMP) [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration Limited Fachinformation Tecentriq[®] 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Atezolizumab). Stand: September 2017.

2. Roche Registration Ltd The EU Risk Management Plan for Atezolizumab/Tecentriq[®]. 2017.