

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Atezolizumab (Tecentriq®)

Roche Pharma AG

Modul 3 C

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie

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

Stand: 25.09.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	119
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	119
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des UC der Harnblase. Quelle: WHO, DKG [10, 22].....	18
Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des UC der Harnblase. Quelle: WHO, DKG [10, 22]..	19
Tabelle 3-3: Internationale Leitlinienempfehlungen für die Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC	22
Tabelle 3-4: Gesamtansprechrate (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierten UC bei der Zweitlinienbehandlung mit Vinflunin oder Taxanen	25
Tabelle 3-5: ICD10-Codes des UC. Quelle: ICD-10-GM 2017 [1].....	31
Tabelle 3-6: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen (Fallzahlen) des UC im Kalenderjahr 2013. Quelle: ZfKD (Datenstand 03.11.2016) [106, 107]	32
Tabelle 3-7: Inzidenz (Fallzahlen) des UC und deren Anteile am UC nach Geschlecht und Lokalisation im Kalenderjahr 2013. Quelle: ZfKD (Datenstand 03.11.2016) [107, 108]	33
Tabelle 3-8: Rohe geschlechts- und altersgruppenspezifische Inzidenzraten (je 100.000 Personen) des UC in Deutschland im Kalenderjahr 2013 nach Altersgruppen, Geschlecht und Lokalisation. Quelle: ZfKD (Datenstand 03.11.2016) [108]	33
Tabelle 3-9: Relative 5-Jahres-Überlebensraten des UC nach Lokalisation, Geschlecht und Stadien. Quelle: TRM [26-28]	36
Tabelle 3-10: Rohe Mortalitätsrate (je 100.000) des UC. Quelle: ZfKD [107, 110].....	39
Tabelle 3-11: Überleben bei Patienten mit UC in UICC-Stadium IV der Harnblase, der Harnleiter und des Nierenbeckens. Quelle: TRM [26-28]	39
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Atezolizumab im Kalenderjahr 2017	43
Tabelle 3-13: Verwendete Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation	44
Tabelle 3-14: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Kalenderjahr 2017.....	44
Tabelle 3-15: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation von Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC und Progress nach einer Erstlinienchemotherapie in den Jahren 2017-2022	45
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC und Progress nach einer Erstlinienchemotherapie in Frage kommen, Prognose für ein Jahr (beginnend 2017) ...	48
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)....	64
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)	66

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)	66
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen	71
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)	73
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)	75
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient und insgesamt).....	76
Tabelle 3-28 Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen	82
Tabelle 3-29 Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Prozentuale Verteilung der häufigsten Tumorlokalisationen auf alle Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 [3].....	14
Abbildung 3-2: Subtypen des Blasenkarzinoms (Eigene Abbildung)	15
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten des Harnblasenkarzinoms (ICD 10 C67) in Deutschland 2011-2012 pro 100.000 Personen in Abhängigkeit vom Geschlecht [3]	16
Abbildung 3-4: Einschluss von Patienten in das Atezolizumab-CUP von Januar bis Juli 2017	29
Abbildung 3-5: Entwicklung der altersadjustierten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und Mortalitätsraten (Europa-Standard, je 100.000 Personen) des UC der Harnblase, des Nierenbeckens und der Harnleiter	34
Abbildung 3-6: Altersverteilung der UC-bedingten Sterbefälle in Deutschland im Kalenderjahr 2014. Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des ZfKD (Datenstand 03.11.2016) [107, 110].....	35
Abbildung 3-7: Ablauf des mortalitätsbasierten Modells zur Schätzung der Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC und Progress nach einer Erstlinienchemotherapie. Eine ausführliche Darstellung befindet sich im Roche Technischen Dokument [109].	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATA	Anti-therapeutische Antikörper
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best Supportive Care
BUG	British Uro-onocology Group
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Human Medicinal Products)
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CIPN	Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUP	Compassionate Use Program
DDD	Defined Daily Dose
ddMVAC	dose-dense Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer

EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), 10. Revision
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), 10. Revision – German Modification
IgG	Immunglobulin
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen
ITT	Intent-to-treat
IU	Internationale Einheit (International Unit)
k.A.	Keine Angaben
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
MIBC	Muscle Invasive Bladder Cancer
MRT	Magnetresonanztomographie
mUC	Metastasiertes Urothelkarzinom (metastatic Urothelial Carcinoma)
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMIBC	Non-Muscle Invasive Bladder Cancer
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PE	Polyethylen
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PO	Polyolefin
PS	Performance Status
PVC	Polyvinylchlorid
QLQ	Fragebogen zur Lebensqualität (Quality of life questionnaire)
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RZ	Radikale Zystektomie
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SEOM	Sociedad Espanola de Oncologia Medica
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TCC	Übergangszellkarzinom (Transitional Cell Carcinoma)
TNM	TNM-Klassifikation in Abhängigkeit von den Befunden zum Primärtumor (T), den regionalen Lymphknoten (N) und vom Vorliegen von Fernmetastasen (M)
TRM	Tumorregister München
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TURBT	Transurethral Resection of Bladder Tumor
TZZB	Tumorzentrum Land Brandenburg
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (Internationale Union gegen Krebs)
ULN	Upper Limit of Normal
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts
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.

„Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie“ [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Behandlung mit Vinflunin.

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 nach § 8 AM-NutzenV zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (zVT) fand am 14. Juli 2014 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2014-B-039, 14.7.2014) [2]. Vom Gemeinsamen Bundesausschuss wurde die zVT wie folgt mitgeteilt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit PD-L1-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie ist:

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin.

Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate):

- Vinflunin

oder

- eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen).

Paclitaxel und Carboplatin besitzen keine Zulassung im geplanten Anwendungsgebiet von MPDL3280A und kommen deshalb als zVT nicht in Frage.“

In einem weiteren Beratungsgespräch am 26. August 2016 (G-BA Beratungsanforderung 2016-B-078, 8.6.2016) wurde diese Feststellung für den aktualisierten Zulassungstext gemäß EMA-Zulassungsantrag vom 22. April 2016 bestätigt [3].

In einem Schreiben vom 21.08.2017 teilte der G-BA der Roche Pharma AG mit, dass die der Roche Pharma AG genannte zVT, nach Veröffentlichung der Positive Opinion des Committee für Medicinal Products für Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde, überprüft wurde. Die neue zVT wurde vom G-BA wie folgt definiert:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ist:

Nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate):

- Vinflunin

oder

- Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)" [4]

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.

Zur Benennung und Begründung für die Wahl der zVT wurden über Literaturdatenbanken (Embase und MEDLINE) recherchierte Publikationen und weitere Fachliteratur herangezogen sowie einschlägige Leitlinien identifiziert. Aufgrund der Feststellung der zVT im Beratungsgespräch durch den G-BA wurde dabei angestrebt, ein möglichst repräsentatives Bild zum evidenzbasierten therapeutischen Standard im Anwendungsgebiet als beste verfügbare Grundlage der ärztlichen Entscheidung zu generieren.

Neben der Auswertung von Übersichtsarbeiten und Konsensusempfehlungen wurde zusätzlich eine Leitlinienrecherche durchgeführt.

Anhand der Ergebnisse dieser Recherchen wurde geprüft, für welche medikamentöse(n) Option(en) in der Zweitlinien-Chemotherapie des Urothelkarzinoms (Urothelial carcinoma, UC) in nationalen und internationalen Leitlinien sowie Literaturübersichten die stärksten Empfehlungen vorliegen.

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® (Atezolizumab). Stand: September 2017. [Aufgerufen am: 01.09.2017].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-039. [Aufgerufen am: 14.07.2014]. 2014
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-078 Atezolizumab zur Behandlung des Blasenkarzinoms. [Aufgerufen am: 2016]. 2016
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Atezolizumab zur Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms, Beratungsanforderung 2016-B-078, Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Positive Opinion. [Aufgerufen am: 21.08.2017]. 2017

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.

Überblick über Urothelkarzinome

Unter dem Begriff Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma, UC) werden bösartige Neubildungen zusammengefasst, die vom Epithel der ableitenden Harnorgane (Urothel) ausgehen: Die ICD-10-GM unterscheidet zwischen bösartigen Neubildungen des Nierenbeckens (C65), der Ureter (C66), der Harnblase (C67) sowie sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) [1]. Da etwa 90% aller UC in der Harnblase entstehen [2], werden die Begriffe (Harn-) Blasenkarzinom, Blasenwandkarzinom, (Harn-) Blasenkrebs und Urothelial Bladder Cancer oft synonym verwendet.

In Deutschland erkrankten 2012 nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts 28.900 Menschen neu an einem Harnblasentumor inklusive nicht-invasiver Karzinome. Etwa 15.400 Personen litten an einem invasiven Harnblasenkarzinom; hinzu kamen rund 13.500 Erkrankte mit nicht-invasiven papillären Karzinomen und in situ-Tumoren der Harnblase. In situ-Tumore werden in der aktuellen ICD-10-GM-Klassifizierung nicht berücksichtigt, sind klinisch aber dennoch relevant, da sie eine hohe Progressions- und Rezidivierungstendenz aufweisen [3].

Die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern etwa dreimal so hoch wie bei Frauen, sodass bei Männern Harnblasenkarzinome nach Malignomen von Prostata, Lunge und Darm die vierthäufigste Krebsart darstellen [3] (Abbildung 3-1).

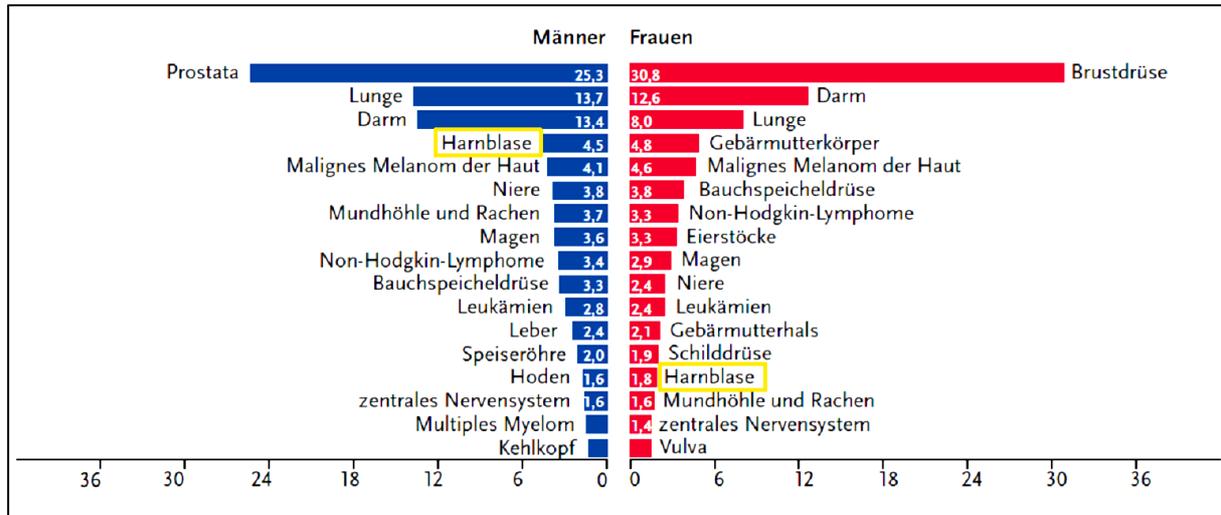


Abbildung 3-1: Prozentuale Verteilung der häufigsten Tumorlokalisationen auf alle Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 [3]

Die Harnwege werden von einem Übergangsepithel aus Transitionalzellen, dem sog. Urothel, ausgekleidet. Auf diese dehnbare Barriere zwischen Harn und Blasenwand folgt die Lamina propria, eine dünne Bindegewebsschicht, in der Blutgefäße und Nerven verlaufen [4-7]. Die Eigenmuskulatur der Blase (Tunica muscularis propria, M. detrusor vesicae) besteht aus einer dicken Schicht glatter Muskulatur. Sie schützt die Harnblase vor Überdehnung, und ihre Kontraktion führt zur Entleerung der Harnblase [4, 8]. Die äußere Abgrenzung der Harnblase gegenüber den Nachbarorganen erfolgt durch das perivesikale Fett, eine fetthaltige Bindegewebsschicht [7].

Die Entstehung und Ausbreitung des UC erfolgt von innen nach außen (Abbildung 3-2). In Abhängigkeit von der Eindringtiefe des Tumors wird klinisch zwischen drei Kategorien differenziert:

1. nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom (Non-Muscle Invasive Bladder Cancer, NMIBC)
2. muskelinvasives Blasenkarzinom (Muscle Invasive Bladder Cancer, MIBC), lokalisiert oder regional
3. metastasiertes Karzinom

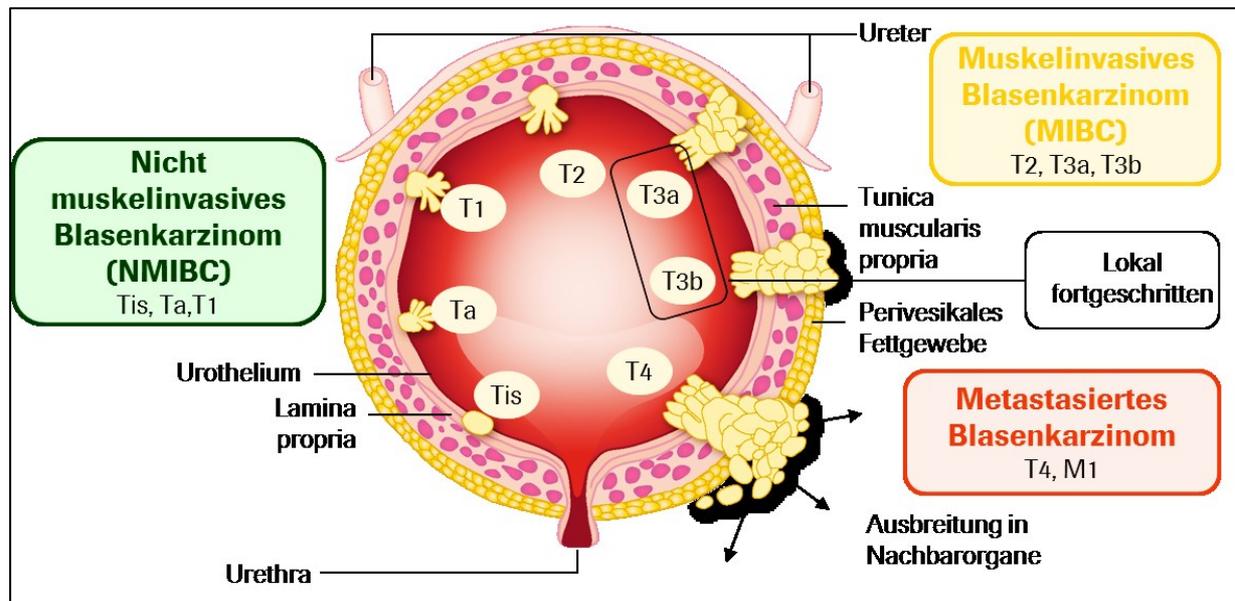


Abbildung 3-2: Subtypen des Blasenkarzinoms (Eigene Abbildung)

Histologisch werden in industrialisierten Ländern mehr als 90% aller Harnwegstumoren als Übergangszellkarzinome (Transitional Cell Carcinoma, TCC) diagnostiziert. Sie können überall dort entstehen, wo ein Übergangsepithel vorhanden ist, d.h. vom Nierenbecken über Ureter und Harnblase bis zu den proximalen zwei Dritteln der Harnröhre. Das distale Drittel der Harnröhre wird von Plattenepithel ausgekleidet, sodass hier auch Plattenepithelkarzinome vorkommen, die etwa 3% aller Harnwegstumoren stellen. Als weitere histologische Formen von Harnwegstumoren kommen Adenokarzinome (etwa 1,4%), kleinzellige Karzinome (etwa 1%) und Mischformen vor [9]. Mischformen aus UC mit Plattenepithel- oder Adenokarzinomen werden ebenso wie seltene histologische Subtypen wie beispielsweise „nested carcinoma“, mikropapilläre, sarkomatoide und plasmazytoide Karzinome den invasiven UC zugerechnet [10, 11].

Ätiologie und Risikofaktoren

Die Häufigkeit von UC steigt mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an. Bereits ab einem Alter von 25 Jahren ist die Inzidenz bei Männern höher als bei Frauen und auch der altersabhängige Anstieg ist bei Männern deutlicher ausgeprägt [3] (Abbildung 3-3).

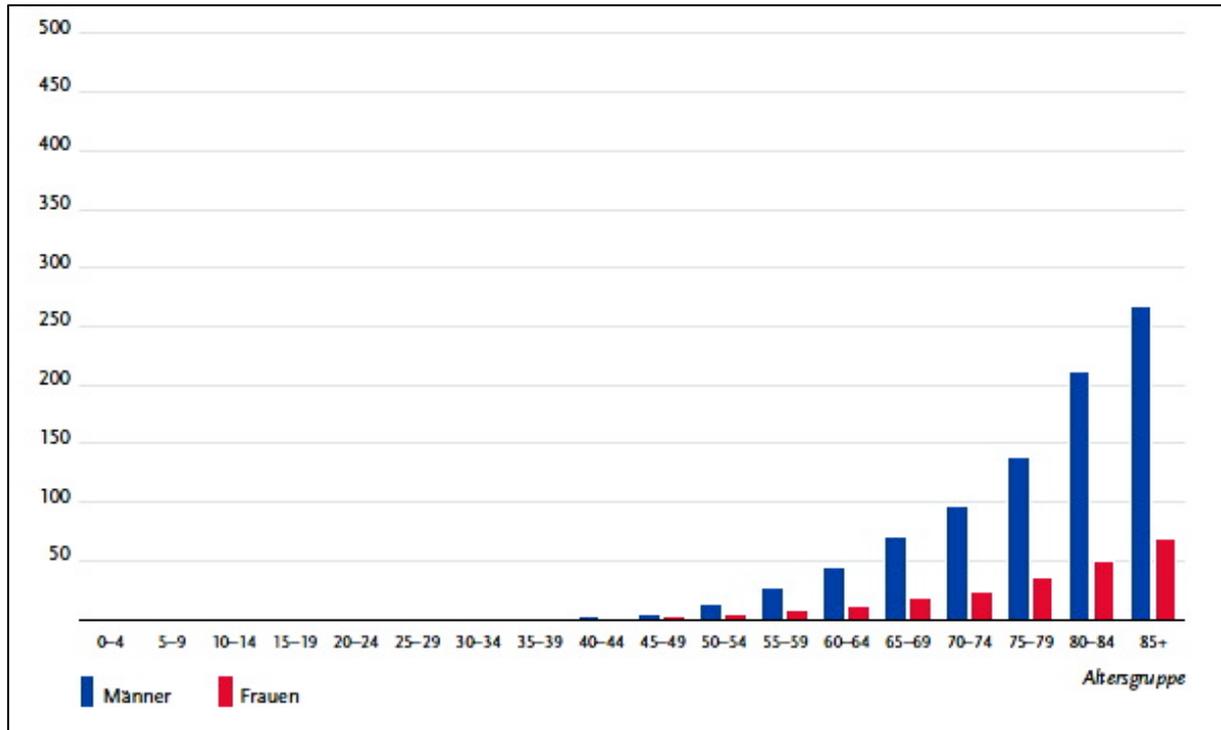


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate des Harnblasenkarzinoms (ICD 10 C67) in Deutschland 2011-2012 pro 100.000 Personen in Abhängigkeit vom Geschlecht [3]

Neben einem höheren Lebensalter und dem männlichen Geschlecht tragen folgende Risikofaktoren zur Entstehung eines UC bei:

- Das Tabakrauchen ist ein wesentlicher Risikofaktor für das UC und soll für 50% der Neuerkrankungen (mit-)verantwortlich sein [12, 13].
- Ergebnisse aus retrospektiven Studien legen nahe, dass häufige oder chronische Harnwegsinfekte und Blasensteine das Risiko für ein UC steigern [14-16].
- Eine Exposition mit Karzinogenen, wie beispielsweise polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und aromatischen Aminen, erhöht das Risiko besonders für Werktätige in bestimmten Wirtschaftszweigen wie chemische Industrie, Baugewerbe, Gesundheitsdienst, Feinmechanik, Elektrotechnik, Textil- und Metallindustrie [12, 13, 17].
- Eine Strahlentherapie im kleinen Becken kann nach langjähriger Latenzzeit zur Entstehung eines UC beitragen [18].
- Auch bestimmten medizinischen Wirkstoffen wie Cyclophosphamid, Chlornaphazin, Phenazetin und Aristolochiasäure wird eine Erhöhung des Risikos zugeschrieben [10].

Diagnose

Das häufigste Symptom eines UC ist eine schmerzlose Hämaturie, die bei $\geq 80\%$ der Patienten auftritt. Auch unspezifische Reizungen der Harnwege mit Dysurie, Pollakisurie oder Harndrang sowie Entzündungszeichen (Leukozytose, erhöhte Entzündungsparameter), abdominelle Beschwerden, Obstipation und erhöhte Kreatininwerte im Serum können mit der Erkrankung einhergehen [10].

Bis heute kann kein prädiktiver molekularer Marker zur Diagnose oder auch zum Screening empfohlen werden [10]. Zwar sind einige kommerzielle Testverfahren (beispielsweise NMP22[®], BTA Stat[®]/BTA TRAK[®], UBC[®]) für die klinische Anwendung zugelassen und weitere molekulare Marker bekannt, jedoch ist die wissenschaftliche Evidenz für die Aussagekraft dieser Marker insgesamt nicht ausreichend, um die Verfahren in der klinischen Routine einzusetzen [19]. Genomweite molekulare Untersuchungen haben mögliche Ähnlichkeiten zwischen dem Harnblasen- und dem (sehr viel besser erforschten) Mammakarzinom aufgezeigt. Hieraus könnten sich in naher Zukunft Verbesserungen im Hinblick auf Diagnose, Prognoseabschätzungen und Therapiesteuerung des Blasenkrebses ergeben [20]. Im aktuellen Behandlungsalltag spielen diese Verfahren noch keine Rolle.

Der klinische Verdacht auf ein UC ergibt sich auf der Basis der Anamnese, der klinischen Untersuchung sowie der Urinanalyse und –zytologie beim Vorliegen einer Mikrohämaturie, schmerzlosen Makrohämaturie, positiven Urinzytologie und unspezifischen Reizsymptomen [10]. Weist die zytologische Urinuntersuchung mit Mikroskopie des angefärbten Sediments abgeschilferte Urothelzellen auf, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein high-grade-Karzinom vor [21], jedoch schließt eine negative Urinzytologie ein low-grade-Karzinom nicht sicher aus. Zur weitergehenden Diagnostik wird daher eine Zystoskopie zur Untersuchung auf Schleimhautläsionen und die Entnahme von Biopsiematerial sowie gegebenenfalls die transurethrale Blasen-Tumor-Resektion (Transurethral Resection of Bladder Tumor, TURBT) vorgenommen. Ergänzend können bildgebende Untersuchungen der oberen Harnwege (CT oder MRT des Beckens/Abdomens, intravenöses Pyelogramm, Nierensonographie mit retrogradem Pyelogramm, CT-Urographie, Ureterskopie oder MRT-Urogramm) erforderlich sein [11].

Stadieneinteilung und Beurteilung der Aggressivität („Staging and grading“)

Die Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation in Abhängigkeit von den Befunden zum Primärtumor (T), den regionalen Lymphknoten (N) und vom Vorliegen von Fernmetastasen (M). Aktuell gilt die TNM-Klassifikation in der Fassung vom Februar 2016 ([10, 22], Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des UC der Harnblase. Quelle: WHO, DKG [10, 22]

Klassifikation	Tumor
<i>T</i>	<i>Primärtumor</i>
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muscularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muscularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muscularis propria ein (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (Extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastoma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastoma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand
<i>N</i>	<i>Regionale Lymphknoten</i>
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
<i>M</i>	<i>Fernmetastasen</i>
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des UC der Harnblase. Quelle: WHO, DKG [10, 22]

Stadium	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
III	T3a-b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IV (Zielpopulation von Atezolizumab)	T4b	N0	M0
	jedes T	N1-3	M0
	jedes T	jedes N	M1

Für eine Risikostratifizierung des UC ist neben der TNM-Klassifikation, welche hauptsächlich Auskunft über die Infiltrationstiefe und das Ausbreitungsverhalten gibt, die Beurteilung des Differenzierungsgrades auf der Basis der Histopathologie von großer Bedeutung. Nach der WHO-Klassifikation von 2004 unterscheidet man zwischen gut differenzierten low-grade-Tumoren mit guter Prognose (low risk) und schlecht differenzierten bis undifferenzierten high-grade-Tumoren mit ungünstigerer Prognose (high risk) [23]. Darüber hinaus ist in der Praxis eine detailliertere Einteilung in die Differenzierungsgrade G1 – gut differenziert, G2 – mäßig differenziert, G3 – schlecht differenziert und G4 – undifferenziert gebräuchlich [11].

Natürlicher Verlauf

UC breiten sich von innen nach außen aus, d.h., sie dringen ausgehend von der Schleimhaut über die Muskulatur in das perivesikale Fettgewebe ein und infiltrieren im weiteren Verlauf die regionären iliakalen und pelvinen Lymphknoten und/oder die Nachbarorgane Prostata, Uterus, Vagina oder die Becken-/Bauchwand. Fernmetastasen finden sich vor allem in Lunge, Leber und Knochen [24].

Zur Primärdiagnose liegt bei etwa 50% [3, 25] bis 70% [11] der Patienten ein nicht-muskelinvasives Karzinom vor, und bei den übrigen Patienten besteht bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein primär muskelinvasives oder metastasiertes UC. Trotz einer günstigen 5-Jahres-Überlebensrate der nicht-muskelinvasiven Karzinome von 96% [25] besteht eine große Rezidivwahrscheinlichkeit, wobei sich die Rezidive an der gleichen oder einer anderen Lokalisation der Harnblase befinden und entweder im gleichen oder einem höheren Stadium als dem des Primärtumors auftreten [11].

Nach aktuellen Daten der American Cancer Society beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei auf den Primärherd begrenzten, lokalisierten Tumoren noch 70%, und sie sinkt bei Infiltration der regionalen Lymphknoten auf 35% beziehungsweise bei fortgeschrittener Fernmetastasierung auf 6% [25]. Für das hier interessierende Tumorstadium IV, welches in die Becken- oder Abdominalwand eingedrungene Tumoren (T4b) oder einen Befall der

Beckenlymphknoten (N1-3) oder Fernmetastasen (M1) umfasst, nennt das Tumorregister München eine 5-Jahres-Überlebensrate von 14,8% bei einem Primärtumor der Harnblase beziehungsweise von 11,5% bei einem Primärtumor des Nierenbeckens [26-28].

Zielpopulation

Die Zielpopulation für eine Zweitlinienbehandlung mit Atezolizumab sind erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie.

Genauere Analysen zum Umfang der Zielpopulation finden sich in Abschnitt 3.2.3, S. 30 ff.

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.

Da in den letzten 40 Jahren nur in sehr begrenztem Umfang neue Therapieoptionen für die Behandlung des UC entwickelt wurden, haben sich die Mortalitätsraten in diesem Zeitraum kaum verändert und spiegeln den großen therapeutischen Bedarf wieder. Dies gilt besonders für die fortgeschrittenen Stadien, in denen die Prognose sehr ungünstig ist.

Die Therapie des UC richtet sich grundsätzlich nach dem Ausbreitungs- und Differenzierungsgrad des Tumors. Sie erfolgt bei nicht-muskelinvasiven und muskelinvasiven Blasenkarzinomen in kurativer Absicht und zielt auf die Reduzierung von Rezidiven und die Vermeidung einer Progression in fortgeschrittenere Stadien ab. Hierfür stehen als therapeutische Optionen chirurgische Maßnahmen (transurethrale Blasen-Tumor-Resektion, [Transurethral Resection of Bladder Tumor, TURBT], partielle oder totale Zystektomie), die intravesikale oder systemische Chemotherapie sowie die Radiotherapie zur Verfügung. Dagegen ist ein UC des UICC-Stadiums IV (d.h. bei Invasion in die Bauch- bzw. Beckenwand und/oder Vorliegen von Metastasen) nicht mehr heilbar, und die Behandlung hat hier das Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten beziehungsweise zu verbessern [10, 11, 29-32].

Derzeitige Behandlungsoptionen

Cisplatinhaltige Therapie

Für Patienten mit einem lymphknotenpositiven muskelinvasiven oder einem metastasierten UC des UICC-Stadiums IV gilt die systemische Chemotherapie als Standard. Es werden die cisplatinhaltigen Kombinationen Gemcitabin + Cisplatin (GC) oder Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin (=Adriamycin) + Cisplatin (MVAC) empfohlen [10, 11, 29]. Bevorzugt wird die Kombination GC verwendet, da einerseits cisplatinhaltige Therapien wirksamer sind als

cisplatinfreie Therapien und andererseits die Kombination GC – bei weitgehend gleicher Wirksamkeit – weniger toxisch als MVAC ist [33, 34].

Eine Modifizierung der ursprünglichen Standard-MVAC-Therapie durch Dosisintensivierung von Methotrexat (dose-dense MVAC, dd-MVAC) sollte eine Verkürzung der Expositionsdauer ermöglichen und hierdurch die Verträglichkeit verbessern [35, 36]. Die dd-MVAC-Kombinationstherapie, ergänzt durch den Wachstumsfaktor G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor), erhöhte gegenüber der Standard-MVAC-Therapie die 5-Jahres-Überlebensraten (21,8% vs. 13,5%) bei einem verbesserten Sicherheitsprofil [35], daher wird die Standard-MVAC-Therapie heute nicht mehr verwendet. Da die Toxizität von dd-MVAC größer ist als diejenige von GC, wird in den Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien die Kombination GC an erster Stelle genannt [10, 11, 29, 37-39]. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt mit dem Empfehlungsgrad A die cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie und nennt für die bessere Verträglichkeit von GC vs. MVAC das Evidenzlevel 1+ [10]. Kombinationstherapien mit Cisplatin sind wirksamer als mit Carboplatin. Daher sollte bei Patienten, die für Cisplatin in Frage kommen, immer die Therapie mit cisplatinhaltigen Schemata bevorzugt werden [10, 40-42].

Ein relevanter Anteil der Patienten ist jedoch nicht für eine cisplatinhaltige Therapie geeignet. Dies ist überwiegend Folge einer eingeschränkten Nierenfunktion, deren Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter ansteigt; so ist bei der Erstdiagnose eines UC die Nierenfunktion typischerweise bereits altersbedingt um etwa 40% eingeschränkt [43]. Insgesamt kommen präoperativ bereits 63% der über 70-jährigen Patienten wegen einer Niereninsuffizienz nicht für die cisplatinhaltige Therapie in Frage [43]. Unter Berücksichtigung weiterer Ausschlussgründe wie reduzierter Allgemeinzustand, Herzinsuffizienz, Neuropathie und/oder Hörverlust (s. [44]) könnte dieser Anteil noch höher sein.

Folgetherapien

Unabhängig von der Wahl der Chemotherapie mit konventionellen Zytostatika für die Erstlinientherapie des inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC entwickelt sich bei nahezu allen Patienten eine Krankheitsprogression, die eine Zweitlinienbehandlung erfordert. Jedoch erhält die Mehrheit der Patienten mit einer Progression nach einer platinbasierten Chemotherapie keine aktive Zweitlinienbehandlung [45], da die Betroffenen meist fortgeschrittenen Alters oder multimorbide sind oder ungünstige Prognosefaktoren wie einen Hämoglobingehalt <10 g/dl, Lebermetastasen oder einen ECOG PS ≥ 1 aufweisen [46, 47]. Die Wahl einer geeigneten Folgetherapie richtet sich nach der bereits erfolgten Vorbehandlung und erfordert ein sorgfältiges Abwägen zwischen dem erwartbaren Nutzen und den Risiken der Therapie, bei dem die Prognose, der Performancestatus, die Funktion der Endorgane (Niere, Leber) und die häufig vorhandenen Komorbiditäten der meist älteren Patienten zu berücksichtigen sind [32, 48].

Es gibt für die Behandlung von Patienten, die nach einer Erstlinienchemotherapie progredient sind, keine weltweit anerkannte Standardtherapie. Im europäischen Raum hat das halbsynthetische Vincaalkaloid Vinflunin eine EMA-Zulassung für die Zweitlinientherapie

des fortgeschrittenen oder metastasierten UC erhalten [49]. Die deutsche S3-Leitlinie gibt die Empfehlung (Empfehlungsgrad B, Evidenzlevel 1-) [10]: „Patienten mit einem metastasierten UC, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, sollten als Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin erhalten“ [10]. Weiterhin können nach platinhaltiger Primärtherapie Paclitaxel oder Gemcitabin, gegebenenfalls auch in Kombinationen eingesetzt werden, insbesondere wenn diese nicht in der Primärtherapie enthalten waren. Es ist auch die Wiederaufnahme einer platinhaltigen Primärtherapie nach einem therapiefreien Intervall von mindestens 6 Monaten und guter Verträglichkeit möglich [10].

Grundsätzlich empfehlen die meisten internationalen Leitlinien die Aufnahme der Patienten in klinische Studien und nennen außerdem mehrheitlich Monotherapien mit Vinflunin oder Taxanen, seltener mit anderen Zytostatika oder deren Kombinationen, als Optionen für die Zweitlinienbehandlung (Tabelle 3-3). Die Gesamtansprechraten von Vinflunin und Taxanen sind vergleichbar, die Behandlung ist mit einem deutlichen Toxizitätsrisiko verbunden, und es konnte kein Überlebensvorteil durch die Anwendung eines bestimmten Zweitlinienregimes gegenüber anderen verfügbaren Chemotherapien nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3-4). Es besteht daher weiterhin ein erheblicher therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet.

Tabelle 3-3: Internationale Leitlinienempfehlungen für die Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC

	Krebs-immuntherapie	Vinflunin	Taxane	Andere
NCCN 2017 [11] (USA)	Pembrolizumab (1) ^a Atezolizumab (2A) ^a Nivolumab (2A) ^a Durvalumab (2A) ^{a, b} Avelumab (2A) ^{a, b}	(In USA nicht zugelassen)	Paclitaxel (2A) ^a Docetaxel (2A) ^a	Gemcitabin (2A) ^a Pemetrexed (2A) ^a
DKG 2016 [10] (Deutschland)	-	Empfohlen: Empfehlungsgrad B Level of Evidence 1-	Paclitaxel ^b Empfehlungsgrad 0 Level of Evidence 1-	Gemcitabin (und/ oder Paclitaxel) ^b Empfehlungsgrad 0 Level of Evidence 1-
ASCO 2016 [38] (USA)	-	Als Option erwähnt	Als Option erwähnt	-
SEOM (2016) [30, 37] (Spanien)	-	Empfohlen	-	-
EAU (2017) [32] (Europa)	-	Empfohlen	-	-
NICE (2015)[39, 50] (Großbritannien)	-	Ausdrücklich nicht empfohlen	Paclitaxel (+ Gemcitabin oder Carboplatin)	Gemcitabin + Cisplatin oder ddMVAC + G-CSF
ESMO (2014)	-	Empfohlen	-	-

	Krebs- immuntherapie	Vinflunin	Taxane	Andere
[29] (Europa)				
BUG (2013) [51] (Großbritannien)	-	Als Option erwähnt	Als Option erwähnt	MVAC nach Cisplatin + Gemcitabin
- = keine Empfehlung				
^a (1) = Evidenz-/Konsensusgrad der NCCN [1 = Basierend auf einem hohen Evidenzgrad besteht ein einheitlicher NCCN-Konsens, dass die Intervention geeignet ist] [11]				
^b (2A) = Evidenz-/Konsensusgrad der NCCN [2A = Basierend auf einem niedrigen Evidenzgrad besteht ein einheitlicher NCCN-Konsens, dass die Intervention geeignet ist] [11]				
^b In Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen				

Insgesamt gibt es in der Zweitlinientherapie des UC für Vinflunin die deutlich beste Evidenz, der Wirkstoff hat in der deutschen S3-Leitlinie in diesem Anwendungsgebiet den höchsten Empfehlungsgrad (B) und wird nach einer aktuellen Erhebung in Deutschland auch bei etwa zwei Dritteln der Patienten, die eine aktive Therapie erhalten, eingesetzt [52].

Therapeutische Ziele für die Zweitlinien-Chemotherapie des UC

Verlängerung der Überlebenszeit

In den fortgeschrittenen Stadien und vor allem bei Vorliegen von Fernmetastasen stagnieren die 5-Jahres-Überlebensraten seit den 1970er Jahren überwiegend im einstelligen bzw. niedrigen zweistelligen Prozentbereich [53]. In einer aktuellen Metaanalyse von Studien zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen metastasierten UC betrug die gepoolte mediane Überlebensdauer unter Monotherapie etwa 7 Monate und unter Kombinationstherapie etwa 8,5 Monate [54]. Ein vorrangiges Ziel bei der Etablierung neuer Therapieoptionen stellt daher die Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem UC dar.

Das Vincaalkaloid Vinflunin wurde auf der Basis einer Phase-III-Studie zugelassen, in der 370 Patienten mit fortgeschrittenem UC und Progression nach platinhaltiger Chemotherapie randomisiert einer Behandlung mit Vinflunin + BSC oder alleiniger BSC zugewiesen wurden [55]. Bei der Intent-to-treat-Analyse (ITT) fielen in der Vinflunin-Gruppe gegenüber der BSC-Gruppe zwar die Ansprechrate (8,6% vs. 0%) und die Dauer des progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) (3 vs. 1,5 Monate) etwas günstiger aus, jedoch war die Gesamtüberlebensdauer (Overall Survival, OS) (6,9 vs. 4,6 Monate) in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Eine weitere Analyse wurde in einer Subpopulation („eligible population“) durchgeführt, bei der 13 Patienten mit Protokollverstößen ausgeschlossen wurden. Die Analyse dieser Population erbrachte einen signifikanten Überlebensvorteil für die Gruppe Vinflunin im Vergleich mit der Gruppe BSC (OS 6,9 vs. 4,3 Monate). In einem Update der Studie mit einer Gesamtbeobachtungsdauer von

45,4 Monaten [56] konnten diese Ergebnisse bestätigt und nun auch in der ITT-Population ein signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten unter Vinflunin nachgewiesen werden (OS 6,9 vs. 4,6 Monate). In einer multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie in Spanien wurde die Wirksamkeit von Vinflunin bei 37 Patienten mit UC unter Bedingungen der Versorgungsrealität ausgewertet. Das mediane PFS betrug 2,6 Monate und das mediane OS 5,7 Monate [57].

Im Rahmen der Zulassungsstudie für Vinflunin [55] wurden potenzielle Einflussgrößen im Hinblick auf die Prognose des Überlebens identifiziert und validiert. Demnach stellten die Faktoren ECOG PS >0, Hämoglobin <10 g/dl und Vorhandensein von Lebermetastasen unabhängige Prognosefaktoren für ein kürzeres Überleben mit Vinflunin dar. Das mediane OS sank mit steigender Anzahl an Prognosefaktoren signifikant ab ($p < 0,001$) und betrug bei 0, 1, 2 und 3 Prognosefaktoren 14,2; 7,3; 3,8 und 1,7 Monate [58].

Außer Vinflunin nennen die internationalen Leitlinien vor allem Taxane als mögliche Behandlungsoption (vgl. Tabelle 3-3). Hierzu liegen die Ergebnisse einiger kleinerer Studien vor (Tabelle 3-4). Auf die wöchentliche Verabreichung von Paclitaxel sprachen in zwei Phase-II-Studien 9-10% der Patienten mit fortgeschrittenem UC und vorausgegangener Chemotherapie an. Die Dauer des PFS betrug 2-3 Monate und das mediane OS lag bei etwa 7 Monaten [59, 60]. Die Anwendung von Docetaxel in einwöchigen [61] oder dreiwöchigen Intervallen [62] führte in zwei Phase-II-Studien zu Ansprechraten von 6% und 13,3% und einem etwas verlängerten OS von 9 beziehungsweise 9,6 Monaten [61, 62]. In einer randomisierten doppelblinden Phase-II-Studie sprachen mehr Patienten auf Docetaxel + Placebo als auf Docetaxel + Vandetanib (11% vs. 7%) an, während das PFS (1,6 vs. 2,6 Monate) und das OS (5,9 vs. 7,0 Monate) in der Gruppe Docetaxel + Placebo geringfügig kürzer waren [63]. Eine dreiarmlige randomisierte Studie verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Docetaxel als Monotherapie gegenüber Docetaxel + Ramucirumab oder Docetaxel + Icrucumab [64]. Im Docetaxel-Arm entsprachen Gesamtansprechraten (Objective Response Rate, ORR), PFS und OS den Ergebnissen anderer Studien. Die Kombination mit Icrucumab erbrachte keine Verbesserungen gegenüber der Docetaxel-Monotherapie, und die Kombination mit Ramucirumab erhöhte zwar die ORR auf 20,4%, führte aber nicht zu einem Überlebensvorteil.

Eine Auswertung von Real-World-Daten der US-amerikanischen SEER Medicare-Datenbank zeigte, dass bei der monotherapeutischen Zweitlinienbehandlung mehrheitlich Taxane (Paclitaxel 38%, Docetaxel 21%), gefolgt von Gemcitabin (20%) und anderen Monotherapeutika (21%) angewendet werden. Das mediane OS der erfassten Patienten betrug bei der Zweitlinien-Monotherapie mit Taxanen 5,2 Monate mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 8% [65].

Zusammengefasst zeigen die Daten, dass die Zweitlinienbehandlung mit Taxanen hinsichtlich der ORR, des PFS und des OS der Therapie mit Vinflunin gleichwertig ist (Tabelle 3-4). Beide Therapieoptionen führen allerdings zu unbefriedigender Wirksamkeit – entsprechend ist der therapeutische Bedarf sehr groß.

Tabelle 3-4: Gesamtansprechraten (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierten UC bei der Zweitlinienbehandlung mit Vinflunin oder Taxanen

Quelle	Therapie	Anzahl Patienten	ECOG PS	ORR (%)	PFS (Mon.)	OS (Mon.)
Bellmunt 2009 [55]	Vinflunin	253	0-1	8,6	3,0	6,9
Mc Caffery 1997 [62]	Docetaxel	31	1	13,3	k.A.	9
Choueiri 2012 [63]	Docetaxel	75	0-1	11,1	1,6	7
Kim 2013 [61]	Docetaxel	31	1	6	1,4	9,6
Petrylak 2016 [64]	Docetaxel	45	0-1	9	2,8	9,2
Vaughn 2002 [60]	Paclitaxel	31	0-2	10	2,2	7,2
Joly 2009 [59]	Paclitaxel	45	0-2	9	3,2	6,9

Verbesserung der Verträglichkeit

Gerade für chemotherapeutisch bereits vorbehandelte, ältere Patienten im Anwendungsgebiet, die u.a. wegen Niereninsuffizienz, reduziertem Allgemeinzustand und evtl. vorhandener Komorbiditäten belastet sind, ist eine gute Verträglichkeit der Therapie von großer Bedeutung. Besonders im Hinblick auf die infauste Prognose besitzen die Verträglichkeit der palliativen Therapie und die daraus resultierende mehr oder weniger ausgeprägte Beeinträchtigung der Lebensqualität für den Patienten selbst einen sehr hohen Stellenwert.

Das Verträglichkeitsprofil der für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten UCs am häufigsten verwendeten Zytostatika Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel ist vor allem durch die neurotoxischen und myelosuppressiven Effekte der Wirkstoffe charakterisiert.

Eine klinisch wichtige und den Patienten substanzial belastende unerwünschte Wirkung von Vinflunin und Taxanen ist die Neurotoxizität. Die Substanzen können eine sogenannte chemotherapieinduzierte periphere Neuropathie (CIPN) auslösen, welche zu bleibenden Symptomen und Behinderungen auch nach Absetzen der Therapie führt. Am häufigsten sind die großen sensorischen Nerven betroffen, und es treten Parästhesien („Nadelstiche“), Taubheitsgefühle in Händen und Füßen sowie sensorische Verluste („Handschuh- oder Sockengefühl“) auf [66-68]. Beeinträchtigungen des Vibrationsempfindens oder des Lagesinns (Tiefensensibilität) und insbesondere auch neuropathische Schmerzen können hinzukommen [69]. In einer Phase-II-Studie, in der 30 Patienten viermal im Abstand von einer Woche 80 mg/m² Paclitaxel verabreicht wurde, litten 19 Patienten (63%) unter einer Neuropathie [60]. Eine schwere Neuropathie \geq Grad 3 wurde in anderen Studien bei bis zu 7% der Patienten unter Paclitaxel [59, 60, 70] und bei 3% der Patienten unter Docetaxel [63] dokumentiert. Unter Vinflunin trat eine sensorische Neuropathie bei 12,1% (Grad 3/4 1,2%) der Patienten auf [55]. Als Besonderheit weist das Vincaalkaloid Vinflunin zusätzlich eine ausgeprägte neurotoxische Wirkung auf die Darmmotorik auf, so dass in der Zulassungsstudie

bei 47,6% der Patienten eine Obstipation zu verzeichnen war (Grad 3/4 16,1%) [55]. Die diesbezüglichen Angaben aus der Zulassungsstudie zum UC [55] entsprechen den Angaben zum Einsatz von Vinflunin bei anderen Tumorentitäten, das Verträglichkeitsprofil gilt insgesamt als konsistent und vorhersagbar [71].

Eine weitere typische Begleiterscheinung zahlreicher Chemotherapien und insbesondere auch der Behandlung mit Vinflunin ist die Knochenmarksdepression [71], d. h. die Unterdrückung der Blutbildung, die grundsätzlich alle Zellpopulationen betrifft und besonders für ältere Menschen relevante Risiken und Beeinträchtigungen mit sich bringt. Die hämatologische Toxizität führt bei Patienten unter Vinflunin zu einer Anämie bei >90% der Patienten, zu einer Neutropenie bei >75% und zu einer Thrombopenie bei >50% [55]. In der Zulassungsstudie von Vinflunin wurde eine Grad 3/4-Neutropenie bei 50% und eine febrile Neutropenie bei 6% der Patienten beobachtet [55]. Neutropenien steigern das Risiko für eine Infektion oder Sepsis. Die febrile Neutropenie ist mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität assoziiert [72, 73]; sie führt in 20-30% der Fälle zu einer schweren Sepsis und in 5-10% zu einem septischen Schock, wobei ältere Patienten von den klinischen Manifestationen verstärkt betroffen sind [74].

Eine Anämie manifestiert sich klinisch in Benommenheit, Belastungsdyspnoe, Schwäche, Palpitationen, Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen und Depression. Bei bis zu 100% der Patienten tritt eine Fatigue als Symptom der Anämie auf [69]. Die Inzidenz einer schweren Anämie des Grades 3 oder 4 betrug in der Zulassungsstudie zu Vinflunin 19,1% und entsprach dort der Häufigkeit einer Grad 3/4-Fatigue mit 19,3% [55]. Eine retrospektive Untersuchung unter Bedingungen außerhalb einer klinischen Studie [57] sowie klinische Studien bei anderen Tumorentitäten [71] bestätigen insgesamt diese Häufigkeitsangaben für Vinflunin. Mit 7-13% trat die Grad 3/4-Anämie in Studien mit Taxanen als Zweitlinientherapie [60, 64] etwas seltener auf.

Weitere bedeutsame und für den Patienten belastende Nebenwirkungen von Vinflunin sind insbesondere die Mukositis/Stomatitis und die Alopezie. Die Mukositis ist dabei neben der Neutropenie und der Obstipation das führende Kriterium für eine Dosisreduktion [49] und eine der subjektiv am stärksten belastenden unerwünschten Wirkungen zytoreduktiver Therapieschemata, welche die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigt. Leitsymptome der Mukositis sind Schmerzen, Mundtrockenheit und Blutungen. Des Weiteren ist die Nahrungsaufnahme der Patienten häufig behindert oder unmöglich [75, 76]. Besonders problematisch ist die Mukositis bei Patienten mit einer Neutropenie, da sie hier einen signifikanten Risikofaktor für die neutropenische Sepsis darstellt [77].

Die Alopezie gehört zu den von Patienten am meisten gefürchteten Nebenwirkungen einer zytotoxischen oder zytostatischen Chemotherapie. Haarausfall wird nach Übelkeit und Erbrechen als am stärksten belastende unerwünschte Reaktion empfunden [78], wobei die Hauptgründe in einer Beeinträchtigung des Selbstbewusstseins und der Wahrnehmung der Erkrankung durch Dritte (trotz Perücke) liegen [79]. Aufgrund der mit der Alopezie einhergehenden Beeinträchtigung der Lebensqualität [80] gibt es bereits seit den 70er Jahren

intensive Bestrebungen, diese durch präventive Maßnahmen wie Tourniquets, Kühlung der Kopfhaut oder Begleitmedikation zu unterbinden bzw. zu verringern [81, 82].

Hinsichtlich weiterer nicht-hämatologischer Nebenwirkungen besitzen sowohl Vinflunin als auch die Taxane im Gegensatz zu anderen Zytostatika ein vergleichsweise geringes emetogenes Potential; dennoch sind 10-30% der Patienten von Übelkeit mit Erbrechen betroffen [69]. Übelkeit und Erbrechen sind als Nebenwirkungen gefürchtet und können zur Verweigerung der Chemotherapie oder zum Therapieabbruch führen. Unabhängig von der Art der Chemotherapie tritt Erbrechen trotz einer leitliniengerechten Anwendung antiemetischer Maßnahmen vor und während der Chemotherapie bei 20-30% und Übelkeit bei 40-50% der Patienten auf [83, 84].

Insgesamt stellen unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Chemotherapie eine große Belastung für den Patienten dar. Darüber hinaus sind vor allem die Mukositis [69, 76] sowie langfristig anhaltende Störungen bei einer CIPN behandlungs- und damit kostenintensiv. In Deutschland werden beispielsweise vorrangig stationär orientierte Rehabilitationsprogramme zur Behandlung funktioneller Defizite und eine medikamentöse Therapie der polyneuropathischen Schmerzen beispielsweise mit Duloxetin, Venlafaxin, Amitriptylin, Gabapentin, Pregabalin oder Opiaten angeboten [69].

Ein wichtiges Ziel der Optimierung der Krebstherapie sollte daher sein, die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse sowie die Notwendigkeit dadurch ausgelöster prophylaktischer, diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen möglichst zu reduzieren.

Erhaltung bzw. Verbesserung Lebensqualität

Zentrales Ziel der palliativen Therapie insgesamt ist, dass der Patient so lange wie möglich in der Lage ist, seinen gewohnten Alltagsroutinen nachgehen zu können, und dass seine Lebensqualität erhalten bleibt. In der Zulassungsstudie von Vinflunin gab es keinen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität (gemessen mit dem EORTC-QLQ C30) zwischen der aktiven Behandlung und BSC, und die Rücklaufquoten waren gering [55]. Weitere zu dieser Frage einschlägige Publikationen liegen nicht vor.

Krebsimmuntherapie

Die Krebsimmuntherapie verfolgt für die Behandlung von Malignomen einen grundlegend anderen Ansatz als die Chemotherapie: Die Krebsimmuntherapie zielt darauf ab, das körpereigene Immunsystem zu aktivieren und in die Lage zu versetzen, Krebszellen zu erkennen, anzugreifen und zu zerstören. Für das UC kann die vor etwa 40 Jahren entwickelte intravesikale Behandlung mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) [85, 86] als erste Immuntherapie angesehen werden. Die BCG-Behandlung, die bis heute bei Patienten mit einem oberflächlichen Blasenkarzinom oder einem Carcinoma in situ zu den Standardmaßnahmen gehört [10, 87], stimuliert nicht-spezifisch das retikuloendotheliale System. Es wird eine Entzündungsreaktion mit Rekrutierung von Granulozyten und Lymphozyten ausgelöst, in deren Gefolge auch eine Immunisierung gegen die Tumorzellen eintritt [88]. Die BCG-Behandlung weist eine hohe Rezidivrate (etwa 40%) auf, wirkt nur bei

30-40% der Patienten im Rahmen einer Wiederholungsbehandlung und eignet sich nur für Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven UC [89, 90].

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 UC eignet sich die Blockierung des Programmed Death-Checkpoints, der die Immunantwort reguliert und moduliert [91-94]. Hierbei werden spezifisch gegen den Rezeptor Programmed Death-1 (Nivolumab, Pembrolizumab) oder seinen Liganden PD-L1 (Atezolizumab) gerichtete monoklonale Antikörper eingesetzt (siehe auch Modul 2 für die Darstellung des Wirkmechanismus) [95-97].

Antikörper gegen PD-L1 und PD-1 werden derzeit in klinischen Studien an Patienten mit UC in verschiedenen Therapielinien geprüft. Erste publizierte Ergebnisse solcher Studien [98-101] deuten darauf hin, dass die Krebsimmuntherapie beim UC die bislang sehr ungünstige Prognose der Patienten verbessern kann.

Im Rahmen der Zweitlinienbehandlung gilt die Krebsimmuntherapie als vielversprechende therapeutische Option. Erstmals wurde in den USA in den aktuellen Leitlinien des NCCN eine Krebsimmuntherapie mit den PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Durvalumab und Avelumab sowie den PD-1-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab für die Folgebehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC als Standardregime aufgenommen und an die erste Stelle der Empfehlungen gesetzt [11]. Atezolizumab, Pembrolizumab und Nivolumab sind bereits durch die FDA für diese Indikation für Patienten mit einer Progression nach oder während einer platinbasierten Chemotherapie oder einer Progression innerhalb von 12 Monaten einer neoadjuvanten oder adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie, unabhängig von einer PD-1-/PD-L1-Expressierung, zugelassen [102-104].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Atezolizumab

Die derzeit verfügbaren therapeutischen Optionen für die Zweitlinienbehandlung von Patienten mit UC sind sowohl bezüglich ihrer Wirksamkeit als auch ihrer Verträglichkeit unbefriedigend. Im klinischen Alltag besteht daher großer Bedarf an neuen Wirkstoffen, die idealerweise eine Verlängerung der Überlebenszeit bei gleichzeitig geringerer Inzidenz unerwünschter Ereignisse bewirken. Aufgrund der Ergebnisse der Phase-II-Studien zur Krebsimmuntherapie besitzt diese das Potenzial, beiden genannten Erfordernissen gerecht zu werden [98, 101].

Basis der NCCN-Empfehlung und der Zulassung von Atezolizumab in den USA war die Phase-II-Studie IMvigor210 [101]. In dieser einarmigen Studie an 310 Patienten zeigte sich gegenüber historischen Kontrollen eine erhöhte Ansprechrate und bei vielen Patienten ein lang anhaltendes Ansprechen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit der Behandlung. Bestätigung fanden diese Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab in der Zweitlinientherapie des UC in der randomisierten Phase-III-Studie IMvigor211 [105].

Bereits die Evidenz aus der Phase-II-Studie war für viele Ärzte Anlass, ihre Patienten mit Atezolizumab behandeln zu wollen, was den drängenden therapeutischen Bedarf unterstreicht. Dies findet unter anderem darin Ausdruck, dass in dem von Roche Pharma durchgeführten CUP (Compassionate Use Program), das am 17.01.2017 vom Paul-Ehrlich-Institut genehmigt wurde und seit dem 23.1.2017 aktiv ist (Registrierungsnummer CUP0006-1 - ML39742), bereits im ersten laufenden Monat 88 Patienten eingeschlossen wurden. Den Einschluss von Patienten bis zum letzten für die Dossiererstellung erfassten Termin am 31.07.2017 zeigt Abbildung 3-4.

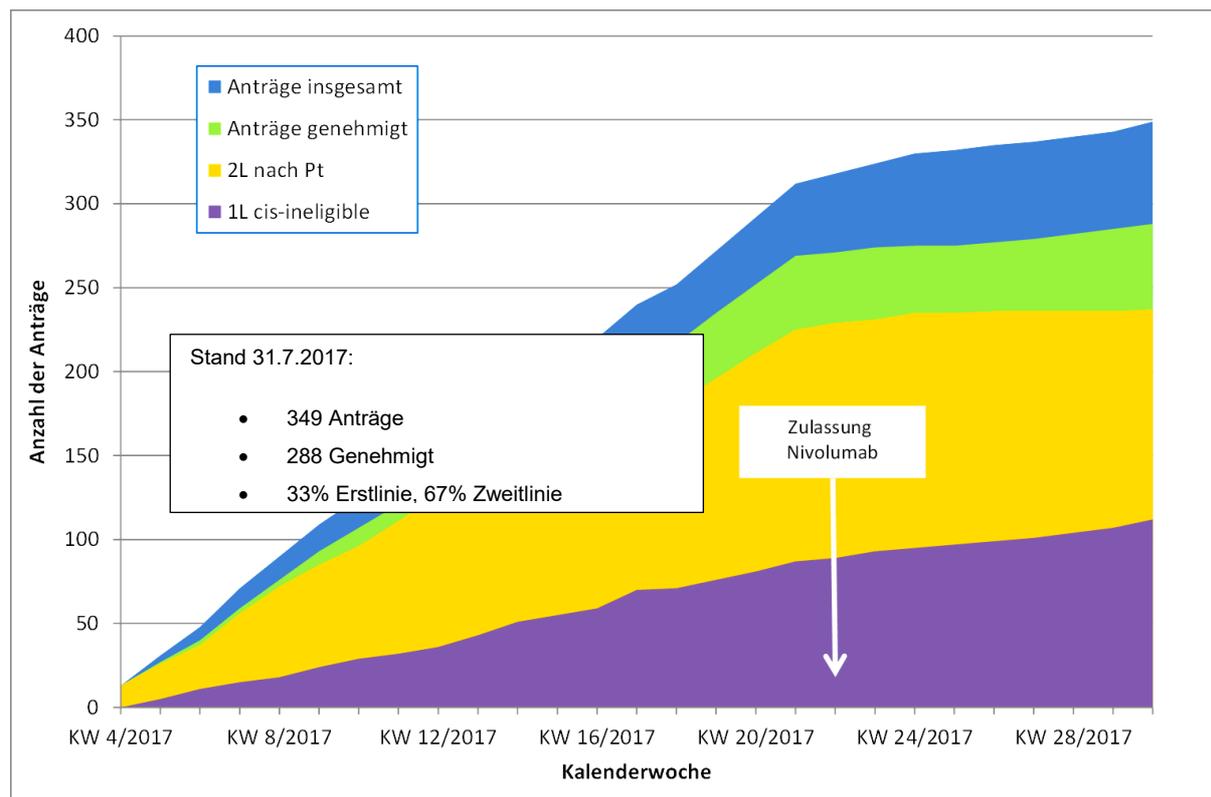


Abbildung 3-4: Einschluss von Patienten in das Atezolizumab-CUP von Januar bis Juli 2017

Am 18. Mai 2016 erteilte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA aufgrund der Ergebnisse der Phase-II-Studie IMvigor210 [101] die beschleunigte Zulassung von Atezolizumab zur Behandlung des UC bei Patienten, die nach platinhaltiger Chemotherapie eine Krankheitsprogression entwickelt haben [102]. Grundlage einer solchen regulatorischen Entscheidung ist, dass ein neuer Wirkstoff aufgrund früher Daten, die einen klinischen Nutzen zeigen, einen derzeit unbefriedigend gedeckten therapeutischen Bedarf für eine ernsthafte oder lebensbedrohliche Erkrankung adressiert. Damit erkennt die FDA sowohl den therapeutischen Bedarf als auch das große klinische Potenzial der Krebsimmuntherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet an.

Die Zulassungen von Nivolumab für die Zweitlinienbehandlung des UC nach platinhaltiger Chemotherapie im Juni 2017 (ebenfalls aufgrund einer einarmigen Phase-II-Studie [98]) sowie

von Pembrolizumab zusätzlich für die Erstlinientherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten im September 2017 unterstreichen diese Feststellung. Mit den Ergebnissen der Studien KEYNOTE-045 [99] und IMvigor 211 [105] liegen nun erstmals Daten zweier RCT der Phase III vor. Das ‚Committee for Medicinal Products for Human Use‘ (CHMP) der EMA bescheinigte Atezolizumab am 20.07.2017 ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Die Zulassung erfolgte am 21.09.2017.

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:

„Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie“

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab im vorliegenden Dossier umfasst Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie (siehe Kapitel 3.2.1).

Diese Patienten haben bereits im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting eine platinhaltige Erstlinientherapie erhalten und kommen nach einem Fortschreiten ihrer Erkrankung für eine Zweitlinientherapie in Frage. Die Erstlinientherapie kann jedoch auch im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting stattgefunden haben, wenn der aktuelle Progress innerhalb von 12 Monaten stattfand. Dann muss davon ausgegangen werden, dass die Patienten nach der Operation nicht komplett tumorfrei waren, also positive Resektionsränder und/oder okkulte Metastasen aufgewiesen haben und die geplante (neo-)adjuvante Chemotherapie retrospektiv tatsächlich eine Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting war. Diese Patienten fallen dort direkt in die Zweitlinientherapie und sind damit in die Zielpopulation eingeschlossen.

Für Deutschland stehen keine bundesweiten epidemiologischen Daten zum lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten UC zur Verfügung. Daher beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität zunächst auf das UC insgesamt.

Das UC ist eine bösartige Erkrankung des Übergangsgewebes, das die ableitenden Harnwege auskleidet (Urothel), und somit verschiedene Lokalisationen umfasst. Im vorliegenden Kapitel werden die ICD-10-Codes C65, C66, C67 und C68.0 zum UC zusammengefasst (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: ICD10-Codes des UC. Quelle: ICD-10-GM 2017 [1]

ICD10-Code	Lokalisationen des UC
C65	Nierenbecken
C66	Harnleiter
C67	Harnblase
C68.0	Harnröhre

Prävalenz des Urothelkarzinoms

Die aktuelle 5-Jahres-Prävalenz des UC der Harnblase konnte bei der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) abgefragt werden: Im Kalenderjahr 2013 lebten in Deutschland 46.858 Personen (11.031 Frauen und 35.827 Männer), deren Diagnose eines invasiven Harnblasenkarzinoms 5 Jahre oder weniger zurücklag (Datenstand 03.11.2016) [106]. Da weder das RKI noch die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) Daten zur Prävalenz des UC des Nierenbeckens, der Harnleiter und der Harnröhre ausweisen, wurden diese im Dezember 2016 beim RKI angefragt. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen lieferte das RKI eine zusammengefasste Prävalenzschätzung der drei Lokalisationen. Der Schätzung zufolge lag die gemeinsame 5-Jahres-Prävalenz des UC des Nierenbeckens, der Harnleiter und der Harnröhre im Kalenderjahr 2013 bei 7.009 Personen (2.680 Frauen und 4.329 Männer) (Datenstand 03.11.2016) [107].

Zusammengefasst lebten damit im Kalenderjahr 2013 in Deutschland 53.867 Personen mit UC (13.711 Frauen und 40.156 Männer), deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurücklag (Datenstand 03.11.2016). Die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen 5-Jahres-Prävalenzen (Fallzahlen) sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen (Fallzahlen) des UC im Kalenderjahr 2013. Quelle: ZfKD (Datenstand 03.11.2016) [106, 107]

Alter von.-bis	UC Lokalisation	2013		
		Frauen	Männer	Gesamt
0 – 44	Harnblase C67	160	342	502
45 – 54		612	2.062	2.674
55 – 64		1.428	5.785	7.213
65 – 74		3.051	11.377	14.428
75 +		5.780	16.261	22.041
0-75+		11.031	35.827	46.858
0 – 44	Nierenbecken C65	25	60	85
45 – 54		114	241	355
55 – 64	Harnleiter C66	295	617	912
65 – 74	Harnröhre C68.0	774	1.395	2.169
75 +		1.472	2.016	3.488
0 - 75+		2.680	4.329	7.009
Alle Altersgruppen und Lokalisationen	UC C65, C66, C67 und C68.0	13.711	40.156	53.867

Inzidenz des Urothelkarzinoms

Angaben zur Inzidenz des UC der Harnblase, des Nierenbeckens und der Harnleiter konnten der Datenbank des ZfKD entnommen werden. Angaben zur Inzidenz des UC der Harnröhre mussten beim ZfKD angefragt werden. Laut RKI handelt es sich bei den Angaben zur Inzidenz um Vollzähligkeitsschätzungen für das gesamte Bundesgebiet mit einem geschätzten Erfassungsgrad von mindestens 90%. Im Jahr 2013 wurden beim ZfKD 15.942 Personen (4.198 Frauen und 11.744 Männer) gezählt, die an einem UC der Harnblase neu erkrankt waren. Weitere 1.306 Personen (535 Frauen und 771 Männer) waren an einem UC des Nierenbeckens, 747 Personen (280 Frauen und 467 Männer) an einem UC der Harnleiter und 163 Personen (40 Frauen und 123 Männer) an einem UC der Harnröhre erkrankt [107, 108]. Zusammengefasst waren damit im Kalenderjahr 2013 18.158 Personen (5.053 Frauen und 13.105 Männer) neu an einem UC erkrankt. Die lokalisationspezifischen Anteile am UC im Kalenderjahr 2013, bezogen auf die Inzidenz, sind in Tabelle 3-7 gezeigt. Der Geschlechterunterschied war bei der Harnblase und der Harnröhre am größten. Männer erkrankten dort dreimal so häufig wie Frauen. Beim Nierenbecken hingegen war der Unterschied nur gering. Insgesamt waren 88% der Neudiagnosen des UC in der Harnblase lokalisiert und nur 1% in der Harnröhre.

Tabelle 3-7: Inzidenz (Fallzahlen) des UC und deren Anteile am UC nach Geschlecht und Lokalisation im Kalenderjahr 2013. Quelle: ZfKD (Datenstand 03.11.2016) [107, 108]

Lokalisation	Inzidenz in 2013 (Fallzahlen)			Anteile		
	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen ^a	Männer ^a	Gesamt ^b
C67 Harnblase	4.198	11.744	15.942	26%	74%	88%
C65 Nierenbecken	535	771	1.306	41%	59%	7%
C66 Harnleiter	280	467	747	37%	63%	4%
C68.0 Harnröhre	40	123	163	25%	75%	1%
Alle Lokalisationen	5.053	13.105	18.158	28%	72%	100%

^abezogen auf die jeweilige Lokalisation
^bFrauen und Männer, bezogen auf alle Lokalisationen

Die Datenbank des ZfKD lieferte auch die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000 Personen) des UC der Jahre 1995 bis 2013 nach Lokalisation. Diese sind für das Kalenderjahr 2013 in Tabelle 3-8 dargestellt. Männer erkrankten etwa dreimal so häufig an einem UC der Harnblase, aber nur etwa doppelt so häufig an einem UC des Nierenbeckens und der Harnröhre wie Frauen. Nur bei der Lokalisation Harnblase stieg die Inzidenzrate der Männer auch noch nach dem 84. Lebensjahr.

Tabelle 3-8: Rohe geschlechts- und altersgruppenspezifische Inzidenzraten (je 100.000 Personen) des UC in Deutschland im Kalenderjahr 2013 nach Altersgruppen, Geschlecht und Lokalisation. Quelle: ZfKD (Datenstand 03.11.2016) [108]

Alter von..bis	Harnblase C67		Nierenbecken C65		Harnleiter C66		Harnröhre C68.0 ^a	
	w	m	w	m	w	m	w	m
0 - 4	0	0,1	0	0	0	0	0	0
5 - 9	0,1	0	0	0	0	0	0	0
10 - 14	0	0	0	0	0	0,1	0	0
15 - 19	0	0	0	0	0	0	0	0
20 - 24	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0
25 - 29	0	0,1	0	0	0	0	0	0
30 - 34	0,2	0,4	0	0	0	0	0	0
35 - 39	0,6	0,9	0,1	0	0	0	0	0
40 - 44	1,0	2,4	0,1	0,2	0	0,1	0	0
45 - 49	2,3	5,7	0,1	0,5	0	0,2	0	0,1
50 - 54	4,8	14,2	0,7	0,7	0,1	0,5	0,2	0
55 - 59	7,3	27,1	0,7	1,8	0,5	1,0	0	0,2
60 - 64	11,4	43,1	1,2	2,6	1,1	1,5	0,1	0,8
65 - 69	16,5	71,1	2,4	4,5	1,4	2,6	0,1	0,7
70 - 74	25,3	103,2	4,3	7,6	2,0	4,8	0,3	0,6
75 - 79	33,7	136,7	5,9	9,8	2,6	5,9	0,3	1,7

Alter von..bis	Harnblase C67		Nierenbecken C65		Harnleiter C66		Harnröhre C68.0 ^a	
	w	m	w	m	w	m	w	m
80 - 84	51,9	197,5	5,9	14,3	4,2	9,0	0,6	2,0
85 +	67	265,8	5,7	11,9	2,5	6,7	0,5	2,7
Alle Altersgruppen	10,2	29,8	1,3	2	0,7	1,2	0,1	0,3

^a eigene Berechnung auf Basis von Fallzahlen des ZfKD, siehe Roche Technisches Dokument [109]

In Abbildung 3-5 sind die geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000 Personen) des UC der Jahre 1995 bis 2013 nach Lokalisation, altersstandardisiert nach Europa-Standard, den entsprechenden Mortalitätsraten von 1995 bis 2014 gegenübergestellt [107, 108, 110]. Nur bei der Harnröhre handelt es sich um rohe Mortalitätsraten, die auf Basis der Fallzahlen, die vom ZfKD auf Anfrage bereitgestellt wurden, eigens berechnet worden sind [108] (siehe Roche Technisches Dokument [109]).

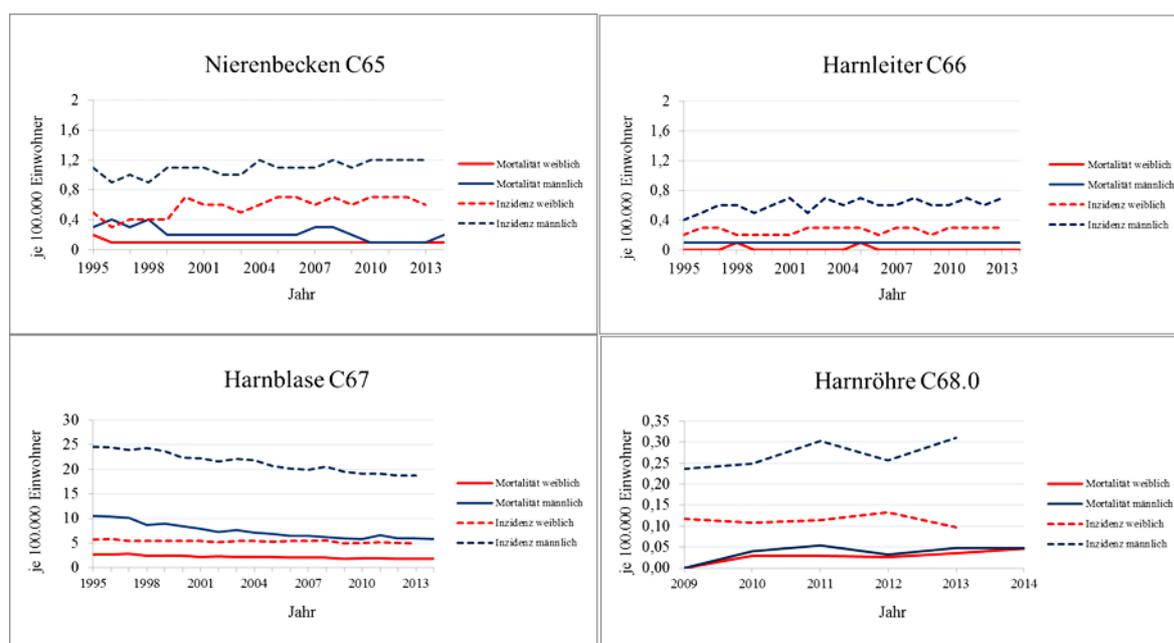


Abbildung 3-5: Entwicklung der altersadjustierten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und Mortalitätsraten (Europa-Standard, je 100.000 Personen) des UC der Harnblase, des Nierenbeckens und der Harnleiter.

Bei der Harnröhre handelt es sich um rohe Raten (je 100.000 Personen), nach Geschlecht. Für die Inzidenz standen nur Daten bis 2013 zur Verfügung. Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des ZfKD [107, 108, 110] (Datenstand 03.11.2016)

Sowohl die Inzidenz- als auch die Sterberaten sind über den betrachteten Zeitraum relativ stabil. Eine Ausnahme bildet das UC der Harnblase bei den Männern. Dort war sowohl die

Inzidenz- als auch die Mortalitätsrate ab 1995 deutlich rückläufig. Die Inzidenzrate der Männer scheint sich seit etwa 2011, die Mortalitätsrate bereits seit etwa 2009 zu stabilisieren.

Mortalität des Urothelkarzinoms

Laut der Berichtsreihe „Krebs in Deutschland 2011/2012“ von RKI und GEKID sind 1,8% der weiblichen und 3,2% der männlichen Krebssterbefälle durch das invasive Harnblasenkarzinom bedingt [3].

Die absoluten UC-bedingten Sterbefälle konnten, nach Lokalisation, bei der Datenbank des ZfKD abgefragt werden. Im Kalenderjahr 2014 verstarben 5.692 Personen (1.795 Frauen und 3.897 Männer) an einem UC der Harnblase, 166 Personen (64 Frauen und 102 Männer) an einem UC des Nierenbeckens, 84 Personen (35 Frauen und 49 Männer) an einem UC der Harnleiter und 28 Personen (15 Frauen und 13 Männer) an einem UC der Harnröhre. Zusammengefasst starben damit in 2014 insgesamt 5.970 Personen (1.909 Frauen und 4.061 Männer) an einem UC (Datenstand 03.11.2016) [107, 110]. Die Altersverteilung der zusammengefassten UC-bedingten Sterbefälle in 2014, nach Geschlecht, ist in Abbildung 3-6 dargestellt. 82% der UC-bedingten Sterbefälle waren 70 Jahre und älter.

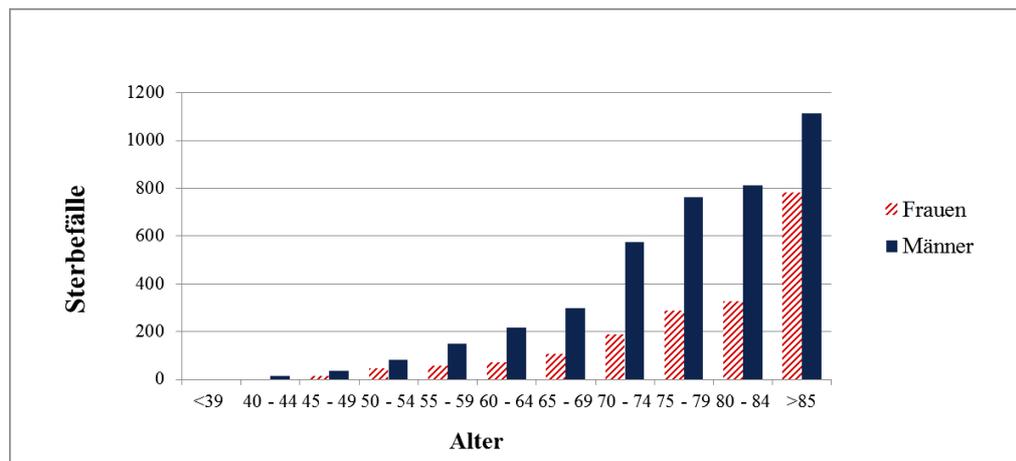


Abbildung 3-6: Altersverteilung der UC-bedingten Sterbefälle in Deutschland im Kalenderjahr 2014. Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des ZfKD (Datenstand 03.11.2016) [107, 110]

Das Tumorregister München (TRM) mit einem Einzugsgebiet von 4,81 Millionen Personen (Stand 2015) lieferte in seinen speziellen Auswertungen geschlechts- und stadienspezifische relative 5-Jahres-Überlebensraten, welche die krebsbedingte Mortalität in einem 5-Jahreszeitraum nach Diagnose abbilden (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Relative 5-Jahres-Überlebensraten des UC nach Lokalisation, Geschlecht und Stadien. Quelle: TRM [26-28]

Lokalisation	Alle UICC-Stadien zusammen		UICC-Stadium IV
	Frauen	Männer	Frauen und Männer
C67 Harnblase	49,6%	59,2%	14,8% ^a
C65 Nierenbecken	43,9%	46,8%	11,5%
C66 Harnleiter	52,3%	59,6%	k.A. ^b
C86.0 Harnröhre	k.A. ²	k.A. ²	k.A. ^b

^a Diagnosejahrgänge 1998-2014
^b Keine Angaben

Epidemiologisches Modell

Die aktuellen epidemiologischen Kennzahlen zum UC reichen höchstens bis zum Kalenderjahr 2014. Daher musste zur Schätzung der Zielpopulation im Einreichungsjahr des Dossiers (2017) eine Prognose erstellt werden. Außerdem umfasst die Zielpopulation ausschließlich Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC mit Progression nach einer Erstlinienchemotherapie.

Da sich diese spezielle Patientenpopulation aus den bisher dargestellten Daten nicht hinreichend genau abbilden lässt, wurde ein epidemiologisches Modell entwickelt. Epidemiologische Modelle lassen sich nach epidemiologischen Kennzahlen (Prävalenz, Inzidenz, Mortalität) einteilen, die als Ausgangspunkt zur Schätzung einer Population für einen bestimmten Zeitraum verwendet werden. Zur Schätzung der Zielpopulation von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein mortalitätsbasiertes Modell gewählt.

Begründung für die Verwendung eines mortalitätsbasierten epidemiologischen Modells

Prävalenzdaten eignen sich nicht, um die Zielpopulation abzuschätzen, da diese in der Regel nur Informationen über die Anzahl der noch lebenden Patienten beinhalten, deren Diagnose in einem bestimmten Zeitraum gestellt wurde. Die verfügbaren Prävalenzdaten enthalten weder stadienspezifische Informationen, noch Informationen über den Behandlungsstatus (z.B. behandelt/unbehandelt, Therapielinie) der Patienten und würden daher die spezielle Population im Anwendungsgebiet von Atezolizumab überschätzen.

Inzidenzdaten eignen sich nur dann zur Schätzung der Zielpopulation, wenn belastbare Daten zum Krankheitsverlauf bei UC von der Erstdiagnose bis zum lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium für Deutschland zur Verfügung stehen. Dieses war in der Indikation des vorliegenden Dossiers nicht der Fall.

Mortalitätsdaten eignen sich zur Schätzung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, da es sich im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium um einen raschen und/oder aggressiven Krankheitsverlauf mit nur noch geringer Restlebenszeit handelt: Dem TRM zufolge haben Patienten mit UC im UICC-Stadium IV eine mediane

relative Überlebenszeit von rund einem Jahr [26-28]. UC-bedingte Mortalitätsdaten überschätzen jedoch die Zielpopulation, da auch Patienten mit UC in früheren Stadien versterben können, ohne ein lokal fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Stadium der Erkrankung zu erreichen. Da diese Informationen vorlagen, wurde ein mortalitätsbasiertes epidemiologisches Modell zur Schätzung der Zielpopulation von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gewählt.

Die Bestimmung der Zielpopulation ist wie folgt gegliedert:

- Beschreibung des epidemiologischen Modells zur Schätzung des plausibelsten Werts
- Variation der Modellparameter zur Berücksichtigung von Unsicherheiten
- Prognose der Entwicklung in den nächsten 5 Jahren

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger Chemotherapie

Die Schätzung der Zielpopulation von Atezolizumab im vorliegenden Dossier basiert auf der Annahme, dass sich die vom statistischen Bundesamt registrierten und vom RKI publizierten UC-spezifischen Mortalitätsraten im Zeitraum von 2012 bis 2014 stabilisiert haben (siehe Abbildung 3-5, Tabelle 3-10).

Angenommen wird auch, dass nicht alle Patienten mit UC zum Todeszeitpunkt ein lokal fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Setting erreicht haben.

Eine weitere Annahme bezieht sich auf die Vorbehandlung von Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting. Bei Patienten aus der (Neo)Adjuvanz und frühem Progress (≤ 12 Monaten) muss angenommen werden, dass durch die Operation aufgrund positiver Resektionsränder und/oder okkulten Metastasen keine Tumorfreiheit erzielt werden konnte. Damit war die (neo)adjuvante Chemotherapie retrospektiv eine Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting mit der Folge, dass diese Patienten dann unmittelbar in die Zweitlinientherapie fallen.

Von diesen Annahmen ausgehend wurde die Zielpopulation über die folgenden Schritte bestimmt.

- (1) Berechnung der UC-bedingten Sterbefälle im Jahr 2018
- (2) Rückverschiebung der Population von 1) um die relative mediane Überlebenszeit von einem Jahr bei UC im UICC-Stadium IV ergibt Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting auf das Jahr 2017
- (3) Korrektur der Population von 2) um langzeitüberlebende Patienten
- (4) Korrektur der Population von 3) um Patienten im UICC-Stadium <IV ergibt Patienten in UICC-Stadium IV

- (5) Berechnung der Patienten, die eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting erhalten
- (6) Berechnung der lebenden Patienten mit Progress nach einer Erstlinienchemotherapie
- (7) Korrektur der Population von 6) um Patienten, die nach (neo)adjuvanter Chemotherapie und Progress ≤ 12 Monaten direkt in die Zweitlinientherapie fallen

Der Ablauf des epidemiologischen Modells zur Schätzung der Zielpopulation ist in Abbildung 3-7 zusammengefasst.

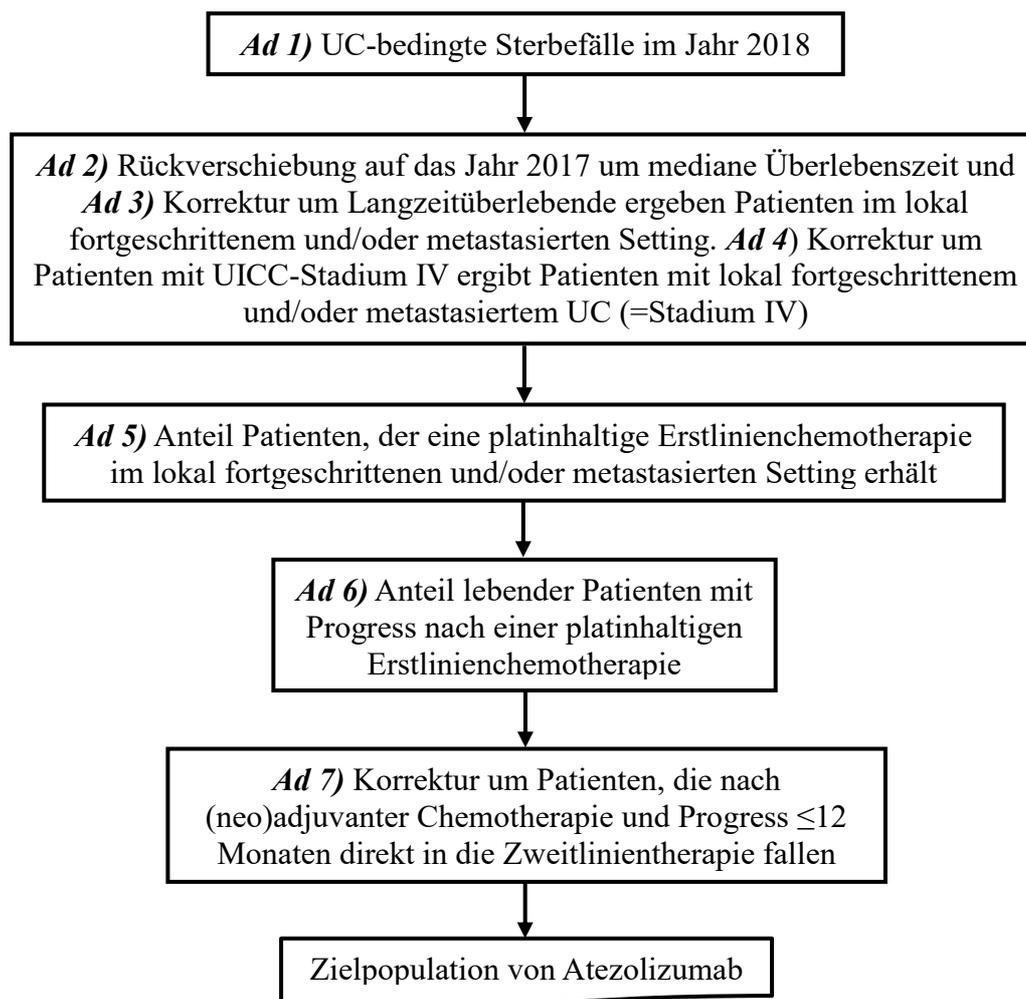


Abbildung 3-7: Ablauf des mortalitätsbasierten Modells zur Schätzung der Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC und Progress nach einer Erstlinienchemotherapie. Eine ausführliche Darstellung befindet sich im Roche Technischen Dokument [109].

Ad (1) Berechnung der UC-bedingten Sterbefälle

Zur Prognose der UC-bedingten Sterbefälle wurde zunächst das arithmetische Mittel der rohen Mortalitätsraten der Jahre 2012 bis 2014 nach Lokalisation, Altersgruppen und Geschlecht bis zum Kalenderjahr 2023 konstant fortgeschrieben. Diese Vorgehensweise basiert auf der Annahme, dass sich die vom statistischen Bundesamt registrierten und vom RKI publizierten UC-spezifischen rohen Mortalitätsraten im Zeitraum von 2012 bis 2014 stabilisiert haben (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Rohe Mortalitätsrate (je 100.000) des UC. Quelle: ZfKD [107, 110]

Lokalisation	2012	2013	2014
Nierenbecken C65	0,2	0,2	0,2
Harnleiter C66	0,1	0,1	0,1
Harnblase C67	7,0	7,1	7,0

Die UC-spezifischen Todesfälle wurden durch die Multiplikation der extrapolierten Mortalitätsraten mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamtes, dividiert durch 100.000, bestimmt. Für die Bevölkerungszahlen wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1) verwendet [111]. Somit ergaben sich 6.821 UC-spezifische Todesfälle im Jahr 2018. Eine ausführliche Beschreibung der Vorgehensweise findet sich im Roche Technischen Dokument in Modul 5 [109].

Ad (2) Berechnung der Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting

Zur Bestimmung der Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting wurde das relative mediane Überleben bei UC im UICC-Stadium IV herangezogen. Laut TRM beträgt dieses rund ein Jahr [26-28] (Tabelle 3-11). Vereinfacht wurde damit angenommen, dass sich alle UC-bedingten Sterbefälle ein Jahr zuvor noch im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting befanden. Aus der Verschiebung der 6.821 UC-bedingten Sterbefälle in 2018 auf der Zeitachse um ein Jahr zurück ergaben sich somit die Patienten mit UC im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting im Jahr 2017.

Tabelle 3-11: Überleben bei Patienten mit UC in UICC-Stadium IV der Harnblase, der Harnleiter und des Nierenbeckens. Quelle: TRM [26-28]

Jahre	Überleben bei UICC-Stadium IV, nach Lokalisation					
	Harnblase n=890		Harnleiter n=45		Nierenbecken n=278	
	beobachtet ^a %	relativ ^b %	beobachtet ^a %	relativ ^b %	beobachtet ^a %	relativ ^b %
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	45,5	46,9	59,8	61,0	39,3	40,7
2	27,1	28,7			24,1	25,7
3	18,4	20,0			15,9	17,5
4	14,7	16,4			11,7	13,5

Überleben bei UICC-Stadium IV, nach Lokalisation						
	Harnblase n=890		Harnleiter n=45		Nierenbecken n=278	
Jahre	beobachtet ^a %	relativ ^b %	beobachtet ^a %	relativ ^b %	beobachtet ^a %	relativ ^b %
5	13,0	14,8			9,7	11,5
6	11,5	13,4			9,1	11,3
7	10,0	12,1				
8	9,7	11,9				
9	9,1	11,5				
10	9,1	11,5				

^a Beim beobachteten Überleben werden alle Sterbefälle gezählt, auch solche, die unabhängig von der Krebserkrankung sind.
^b Das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben, berechnet aus dem Quotienten von beobachtetem und erwartetem Überleben einer bezüglich dem Alter und Geschlecht identischen Kohorte der Normalbevölkerung.
Bei den Daten der Harnblase handelt es sich um die Diagnosejahrgänge 1998-2014 und bei den Daten von Harnleiter und Nierenbecken um die Diagnosejahrgänge 1988-2014. Für die Harnröhre lagen keine Daten vor.

Ad (3) Korrektur der Patientenpopulation unter 2) um Langzeitüberlebende

Die unter 2) berechnete Patientenpopulation könnte jedoch die Zahl der Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting unterschätzen, da sie Langzeitüberlebende vernachlässigt, die oft an einer anderen Ursache als an ihrer Krebserkrankung versterben. Laut TRM beträgt das relative 10-Jahres-Überleben beim UC der Harnblase im Stadium IV 11,5% (Tabelle 3-11) [28]. Daher wird angenommen, dass die prognostizierten UC-bedingten Todesfälle der Harnblase nur 88,5% (100–11,5%) der Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting abbilden. Um diese Population auf 100% hochzurechnen, wurde sie deshalb mit dem Korrekturfaktor 1,1 (100/(100-11,5)) multipliziert. Für die Lokalisationen Nierenbecken, Harnleiter und Harnröhre stellt das TRM keine diesbezüglichen Statistiken zur Verfügung. Da der Anteil dieser Lokalisationen, bezogen auf die Mortalität, nur 4,4% [109] beträgt, wurde auf eine Korrektur dieser Teilpopulationen verzichtet. Insgesamt ergab sich damit ein Korrekturfaktor von 1,0956 und somit 7.473 Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting.

Ad (4) Korrektur der Patientenpopulation unter 3) um Patienten im UICC-Stadium <IV

Die unter 3) berechnete Patientenpopulation basiert auf UC-bedingten Sterbefällen. Diese Vorgehensweise könnte die Zielpopulation von Atezolizumab prinzipiell überschätzen, denn auch Patienten mit UC können versterben, ohne ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium erreicht zu haben. In einer Studie der Universitätsklinik Basel von Wallmeroth et al. (1999) [112] wurden 367 Patienten mit invasivem Harnblasenkarzinom (pT2-4) postmortal auf Metastasen untersucht. Einer eigenen Berechnung nach hatten 25 Patienten mit pT2 und 54 Patienten mit pT3 keine Metastasen und konnten daher nicht dem UICC-Stadium IV zugeordnet werden. Damit ergab sich ein Anteil von 288 von 367 (78,47%) Patienten, die zum Todeszeitpunkt das UICC-Stadium IV erreicht hatten. Daher wurde auch für die unter 3) berechnete Patientenpopulation angenommen, dass sich nur rund 78,5% oder 5.866 Patienten im UICC-Stadium IV befinden.

Ad (5) Berechnung der Patienten, die eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting erhalten

Nach der RISC-Studie von Galsky et al. (2013) [45] erhielten 758 von 1077 Patienten mit UC (70,4%) aus 23 Zentren in Europa und den USA zwischen 2006 und 2011 eine chemotherapeutische Erstlinienbehandlung im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting. Bei 606 dieser 758 Patienten (80%) wurde eine platinhaltige Therapie gewählt. Damit erhielten insgesamt 56,3% (606 von 1077 Patienten) eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting. Dieser Anteil wurde auch für die unter 4) berechnete Patientenpopulation angenommen, wodurch sich 3.303 Patienten ergaben.

Ad (6) Berechnung der lebenden Patienten nach Versagen einer Erstlinienchemotherapie

Anhand einer orientierenden Suche bei Cochrane konnte ein Review von Shelley et al. (2011) [113] zur Anwendung von Gemcitabin bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC identifiziert werden. Bei insgesamt 600 Patienten mit lokal fortgeschrittenem (T3b-T4b) oder metastasiertem (N2, N3, M1) UC aus drei prospektiven randomisierten Studien trat eine Progression auf eine Erstlinientherapie im Median nach 6,5 bis 8,3 Monaten ein. Eine eigene Gewichtung nach Patientenzahlen ergab ein medianes progressionsfreies Überleben von 7,9 Monaten [109].

Aus den vom TRM veranschlagten relativen 8-Monatsüberlebensraten kann der Anteil der im UICC-Stadium IV diagnostizierten Patienten, welcher vor Beendigung seiner Erstlinientherapie verstirbt und damit nicht mehr für eine Zweitlinientherapie in Frage kommt, bei der Harnblase auf 37%, beim Nierenbecken auf 45% und beim Harnleiter auf 35% geschätzt werden [26-28]. Für die Harnröhre wurde ein über alle Lokalisationen gemittelter Anteil von 39% angenommen. Insgesamt entspricht dies einem Anteil von 62,64% von 5) oder 2.069 lebenden Patienten, die für eine Zweitlinientherapie mit Atezolizumab in Frage kommen.

Ad (7) Korrektur der Patientenpopulation unter 6) um Patienten aus dem (neo)adjuvanten Setting, die im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting direkt in die Zweitlinientherapie fallen

Die unter 6) berechnete Patientenpopulation könnte zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen: Bei einem therapiefreien Schwellenintervall von 12 Monaten zur Trennung von Erst- und Zweitlinientherapie fallen Patienten mit (neo)adjuvanter Chemotherapie und Progress bis zu 12 Monate nach Behandlungsende direkt in die Zweitlinientherapie [114, 115]. Diese Patienten müssen daher zu der unter 6) berechneten Patientenpopulation hinzuaddiert werden.

Zu deren Berechnung wurde angenommen, dass die mittleren Neuerkrankungsraten des UC der Jahre 2011 bis 2013 auch bis 2022 konstant bleiben (Abbildung 3-5). Gleiches gilt für den Patientenanteil, der sich bei Diagnose bereits in Stadium IV befindet [26-28] und von den Neuerkrankten abgezogen wurde. Damit ergeben sich 14.670 neuerkrankte Patienten mit UC.

Nach Reardon et al. (2015) [116] erhalten 39,8% eine perioperative Chemotherapie. Damit ergeben sich 5.839 Patienten. Nach Hautmann et al. (2012) [117] sind 17% der Patienten 12 Monate nach radikaler Zystektomie (RZ) nicht tumorfrei. Einer Metaanalyse der DGU-Leitliniengruppe zufolge beträgt die relative Risikoreduktion für den Tod durch ein Harnblasenkarzinom durch die neoadjuvante Chemotherapie 22% [10]. Folgt man Hautmann et al. (2012) [117], wären 13,26% ($17\% - (17\% * 22\%)$) der Patienten 12 Monate nach (neo)adjuvanter Chemotherapie nicht tumorfrei.

Somit ergeben sich jährlich 774 (13,26% von 5.839) Patienten mit UC, die nach (neo)adjuvanter Chemotherapie innerhalb eines therapiefreien Intervalls von 12 Monaten nicht tumorfrei und damit behandlungsbedürftig sind und im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting direkt in die Zweitlinientherapie fallen. Werden diese zu der unter 6) berechneten Population hinzuaddiert, ergeben sich in 2017 2.843 Patienten, die für eine Zweitlinientherapie im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting in Frage kommen.

Die Patientenpopulationen der unter (1) bis (7) beschriebenen Rechenschritte sind in Tabelle 3-12 zusammengefasst.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Atezolizumab im Kalenderjahr 2017

Ad	Teilpopulationen	Männer ^a	Frauen ^a	Gesamt ^a
(1)	Population in Deutschland (in tausend) in 2018 ^b	40.159	41.413	81.573
(1)	Sterbefälle C65 Nierenbecken ^{b,c}	103	71	174
(1)	Sterbefälle C66 Harnleiter ^{b,c}	59	38	97
(1)	Sterbefälle C67 Harnblase ^{b,c}	4.549	1.971	6.520
(1)	Sterbefälle C68.0 Harnröhre ^{b,c}	16	14	30
(1)	Sterbefälle UC gesamt ^{b,c} in 2018	4.727	2.094	6.821
(2)	Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting ^{b,c,d}	4.727	2.094	6.821
(3)	Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting inklusive Langzeitüberlebende ^{b,c,d}	5.182	2.291	7.473
(4)	78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4) ^e	4.068	1.798	5.866
(5)	56,3% von 4) erhalten eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie ^f	2.291	1.012	3.303
(6)	62,6% (gesamt) von 5) sind Patienten mit Progress nach platinhaltiger Erstlinienchemotherapie ^g	1.440	629	2.069
(7)	zuzüglich 774 Patienten (557 Männer und 217 Frauen) aus der (Neo)Adjuvanz und Progress ≤12 Monaten, die direkt in die Zweitlinientherapie fallen ^h	1.997	846	2.843

^aSumme von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Berechnungen, stellen gerundete Zahlen dar
Quellen:
^b Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W1 [111]
^c eigene Berechnung, Mortalität abgerufen beim ZfKD [107, 110]
^d eigene Berechnung, Quelle: TRM [26-28]
^e Wallmeroth et al. (2016) [112]
^f Galsky et al. (2013) [45]
^g eigene Berechnung, Shelly et al. (2011) [113], TRM [26-28]
^h eigene Berechnung, ZfKD [108], Reardon et al. (2015) [116], Hautmann et al. (2012) [117], S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom 2016 [10]

Damit werden für Deutschland im Kalenderjahr 2017 2.843 Patienten (846 Frauen und 1.997 Männer) mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC und Progression nach einer Erstlinienchemotherapie geschätzt, die für eine Behandlung mit Atezolizumab in Fragen kommen.

Variation der Modellparameter

Zur Bestimmung des plausibelsten Werts waren die 8-Monatsüberlebensraten des TRM [26-28] verwendet worden. Eine alternative Quelle lieferte der Qualitätsbericht Onkologie 2013 des Tumorzentrums Land Brandenburg (TZBB) mit einer relativen 8-Monatsüberlebensrate des Harnblasenkarzinom im UICC-Stadium IV von rund 64% [118]. Aus den beiden

unterschiedlichen Quellen ergab sich eine Unsicherheit, der durch die Variation des Parameters Rechnung getragen werden sollte.

Der verwendete Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne ist in Tabelle 3-13 gezeigt.

Tabelle 3-13: Verwendete Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation

	Plausibelster Wert = Untergrenze	Obergrenze
Anteil lebender Patienten mit Progress nach Erstlinienchemotherapie	62,6% ^a	64% ^b
^a eigene Berechnung basierend auf der 8-Monatsüberlebensrate des UC der Harnblase, des Nierenbeckens und der Harnröhre, jeweils UICC-Stadium IV mit insgesamt n=1213 Fällen in Auswertung; Quelle: TRM [26-28]		
^b 8-Monatsüberlebensrate des UC der Harnblase in UICC-Stadium IV mit n=232 Fällen in Auswertung; Quelle: Qualitätsbericht Onkologie 2013 TZBB [118]		

Da der Anteil zur Bestimmung der Untergrenze auf robusteren Daten beruht (sechsfache Fallzahl des TRM gegenüber TZBB), wurde die Untergrenze als plausibelster Wert betrachtet. Durch die in Tabelle 3-13 gezeigte Parametervariation ergibt sich neben dem plausibelsten Wert, der gleichzeitig die Untergrenze der geschätzten Zielpopulation darstellt, eine Obergrenze der Schätzung. Die resultierende Unsicherheitspanne der Zielpopulation ist in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Unsicherheitspanne der Zielpopulation im Kalenderjahr 2017

	Plausibelster Wert = Untergrenze	Obergrenze
Männer	1.997	2.023
Frauen	846	865
Männer und Frauen zusammen	2.843	2.888
Quelle: Roche Technisches Dokument [109]		

Auf Grundlage des vorliegenden epidemiologischen Modells wird folglich geschätzt, dass im Kalenderjahr 2017 in Deutschland 2.843 (höchstens 2.888) erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem und/oder metastasierten UC und Progression nach einer Erstlinienchemotherapie für eine Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen.

Als plausibelster Wert werden 2.843 Patienten angenommen. Dieser Wert wird zur Berechnung des Versorgungsanteils weiterverwendet.

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.

Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2022

Die Entwicklung der geschlechtsspezifischen Mortalitätsraten des UC der Harnblase, der Harnleiter und des Nierenbeckens der Jahre 1998 bis 2012 war in Abbildung 3-5 dargestellt.

Zur Prognose der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren wurden aufgrund des relativ stabilen Verlaufs der Mortalitätsraten der letzten Jahre die jeweiligen altersgruppen- und geschlechtsspezifischen ungewichteten Mittelwerte der Jahre 2012 bis 2014 konstant fortgeschrieben. Damit wurde auf die Anpassung eines linearen oder log-linearen Trends verzichtet und bewusst nur der Effekt der demografischen Veränderungen auf die Entwicklung der Zielpopulation von Atezolizumab abgebildet. Die geschätzte Entwicklung der Anzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in den Kalenderjahren 2017 bis 2022 ist in Tabelle 3-15 dargestellt.

Tabelle 3-15: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation von Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC und Progress nach einer Erstlinienchemotherapie in den Jahren 2017-2022

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Plausibelster Wert (= Untergrenze)	2.843	2.900	2.953	3.002	3.042	3.086
Obergrenze	2.888	2.947	3.001	3.051	3.092	3.136
Quelle: Roche Technisches Dokument [109]						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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)
Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC und Progress nach einer Erstlinienchemotherapie	2.843 (2.843-2.888)	2.451 (2.451-2.489)
Quelle: Roche Technisches Dokument [109]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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.

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2016 im Durchschnitt rund 86,2% der Bevölkerung (82.800.000) [119] in der GKV versichert (71.404.631) [119]. Um die Gesamtzahl der GKV-Patienten zu schätzen wurde die geschätzte Zielpopulation mit 0,862 multipliziert. Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2016 angenommen.

Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC und Progress nach einer Erstlinienchemotherapie, die im Jahr 2017 für die Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen, beträgt somit 2.451 (Tabelle 3-16 und Tabelle 3-18).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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	Erwachsene GKV Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (UC) und Progress nach einer platinhaltigen Chemotherapie, die für eine Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen.	Beträchtlich Aussagesicherheit: Hinweis	2.451 (2.451-2.489)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC und Progress nach einer Erstlinienchemotherapie in Frage kommen, Prognose für ein Jahr (beginnend 2017)

		Anzahl Patienten im Kalenderjahr 2017
A	Prognostizierte Sterbefälle des UC in 2017 ^a	6.679
B	Anzahl der Patienten mit mUC inkl. Langzeitüberlebende ^{a,b}	7.473
C	78,47% von B haben Metastasen oder sind im Tumorstadium pT4 ^c	5.866
D	56,3% von C erhalten eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie im metastasierten Setting ^d	3.303
E	62,6% ^e bzw. 64% ^f von D sind Patienten mit Progress nach platinhaltiger Erstlinienchemotherapie	2.069 ^e (2.069 ^e – 2.114 ^f)
F	zuzüglich 774 Patienten aus der (Neo)Adjuvanz und Progress \leq 12 Monaten, die direkt in die Zweitlinientherapie fallen ^g	2.843 (2.843-2.888)
G	86,2% ^h von F sind GKV Patienten	2.451 (2.451-2.489)
Quelle: ^a eigene Berechnung auf Basis der mittleren Mortalitätsraten der Jahre 2011 bis 2013 des ZfKD [107, 110], Überlebensraten des TRM [26-28] sowie Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamts, 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1) [111]. ^b TRM [26-28] ^c Wallmeroth et al. (2016) [112] ^d Galsky et al. (2013) [45] ^e eigene Berechnung, basierend auf 8-Monatsüberlebensrate des UC der Harnblase, des Nierenbeckens und der Harnröhre, jeweils UICC-Stadium IV mit insgesamt n=1213 Fällen in Auswertung; Quelle: TRM [26-28] ^f eigene Berechnung, basierend auf 8-Monatsüberlebensrate des UC der Harnblase in UICC-Stadium IV mit n=232 Fällen in Auswertung; Quelle: Qualitätsbericht Onkologie 2013 TZBB [118] ^g eigene Berechnung, ZfKD [107, 108], Reardon et al. (2015) [116], Hautmann et al. (2012) [117], S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom 2016 [10] ^h BMG [120]		

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 2.451 GKV-versicherte erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten UC mit Progress nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie ermittelt, die für eine Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen. Um der Varianz hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Progress nach einer platinhaltigen Chemotherapie Rechnung zu tragen, wurde eine entsprechende Bandbreite (2.451-2.489) der GKV-versicherten Patienten angegeben. Der untere Wert (2.451) wurde als plausibelster Wert zur Berechnung des Versorgungsanteils weiter verwendet.

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) umgesetzt werden.

Zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte wurden Leitlinien (hier insbesondere die deutsche S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“ [10], Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Diagnostik, Verlauf und Therapie des UC sowie Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank MEDLINE (Zugang über <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) zu einzelnen Fragestellungen und Wirkstoffen herangezogen.

Der Zulassungsstatus der Wirkstoffe in Deutschland und der EU wurde über die AMIS-Datenbank des DIMDI und über die Rote Liste ermittelt. Zur Ermittlung des Zulassungsstatus der Wirkstoffe in den USA wurde auf die Datenbank „Drugs@FDA“ der FDA zugegriffen. Zur Darstellung der grundlegenden Wirkmechanismen und zu wirkstoffspezifischen Angaben der medikamentösen Therapieoptionen wurde auf die jeweilige Fachinformation bzw. auf publizierte Studien zurückgegriffen.

Zu Abschnitt 3.2.3

Die epidemiologischen Daten (Inzidenz, Prävalenz und Mortalität) zum UC wurden vom RKI bezogen, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen. Daten zur Inzidenz und Mortalität der UC Lokalisationen Harnblase, Nierenbecken und Harnleiter wurden über die Webseite des ZfKD des RKI bezogen [108, 110]. Daten zur Prävalenz des UC der Harnblase konnten ebenfalls bei der Webseite des ZfKD abgerufen werden [106]. Daten zur Prävalenz der UC Lokalisationen Nierenbecken, Harnleiter und Harnröhre mussten beim ZfKD angefragt werden [107]. Daten zur Inzidenz und Mortalität der Lokalisation Harnröhre mussten ebenfalls beim ZfKD angefragt werden [107].

Detaillierte Angaben zu stadienspezifischen jährlichen Überlebenszeiten und Stadienspezifischen Anteilen bei Diagnosestellung lieferten die Berichte des Tumorregisters München [26-28].

Die Daten zur Bevölkerung wurden bei der Webseite des Statistischen Bundesamtes abgerufen. Für die Bevölkerungsprognosen ab 2017 wurde die 13. koordinierte Bevölkerung-Vorausberechnung (Variante G1-L1-W1) verwendet [111].

Die Daten zur Bestimmung des Patientenanteils, der eine Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting erhält, wurden über eine Handsuche ermittelt [45].

Progressionsraten auf eine Erstlinientherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC konnten durch eine Suche bei Cochrane bestimmt werden [113].

Die Überlebensraten von Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium wurden dem Tumorregister München sowie dem Qualitätsbericht Onkologie 2013 des Tumorzentrums des Landes Brandenburg entnommen [26-28, 118].

Die Daten zur Bestimmung der Patientenzahl aus dem (neo-) adjuvanten Setting, die im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting direkt in die Zweitlinientherapie fallen, wurde auf Basis einer Handsuche ermittelt [10, 116, 117].

Auf Basis eines mortalitätsbasierten epidemiologischen Modells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl der in der GKV versicherter Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC nach einer vorangegangenen platinhaltigen Chemotherapie ermittelt [109].

Der Anteil der in der GKV versicherten Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen [120].

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. ICD-10-GM 2017. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision - German Modification Version 2017. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/>, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2017

2. Miyazaki, J., Nishiyama, H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol* 2017; May 21. doi: 10.1111/iju.13376.
3. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012. URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf, [Aufgerufen am: 31.5.2017]. 2015
4. Andersson, K. E., McCloskey, K. D. Lamina propria: the functional center of the bladder? *Neurourol Urodyn* 2014; 33(1): 9-16.
5. Khandelwal, P., Abraham, S. N., Apodaca, G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297(6): F1477-501.
6. Winder, M., Tobin, G., Zupancic, D., Romih, R. Signalling molecules in the urothelium. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 297295.
7. American Cancer Society. What is bladder cancer? URL: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/what-is-bladder-cancer.html>, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2016
8. Andersson, K. E., Arner, A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004; 84(3): 935-86.
9. Chalasani, V., Chin, J. L., Izawa, J. I. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2009; 3(6 Suppl 4): S193-8.
10. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 1.1 – November 2016, AWMF-Registernummer: 032/038OL. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2016
11. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder cancer. Version 5. 2017 - May 25, 2017. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2017
12. Cancer Research UK. Bladder cancer risk factors. URL: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/bladder/riskfactors/bladder-cancer-risk-factors> [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2016

13. American Cancer Society. Bladder cancer risk factors. URL: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2016
14. Abol-Enein, H. Infection: is it a cause of bladder cancer? Scand J Urol Nephrol Suppl 2008(218): 79-84.
15. Chow, W. H., Lindblad, P., Gridley, G., Nyren, O., McLaughlin, J. K. et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. J Natl Cancer Inst 1997; 89(19): 1453-7.
16. Kantor, A. F., Hartge, P., Hoover, R. N., Narayana, A. S., Sullivan, J. W. et al. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. Am J Epidemiol 1984; 119(4): 510-5.
17. Deutsche gesetzliche Unfallversicherungen (DGUV) Butz, M. Beruflich verursachte Krebserkrankungen. 10. Auflage. URL: <http://docplayer.org/25059164-Beruflich-verursachte-krebserkrankungen.html>, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2012
18. Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Gilbert, E. S., Chen, B. E., Storm, H. et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. J Natl Cancer Inst 2007; 99(21): 1634-43.
19. Goebell, P. J., Kamat, A. M., Sylvester, R. J., Black, P., Droller, M. et al. Assessing the quality of studies on the diagnostic accuracy of tumor markers. Urol Oncol 2014; 32(7): 1051-60.
20. Wirtz, R. M., Fritz, V., Stöhr, R., Hartmann, A. Molekulare Klassifikation des Harnblasenkarzinoms. Mögliche Ähnlichkeit zum Mammakarzinom. Pathologe 2016; 37(1): 52-60.
21. Vom Dorp, F., Pal, P., Tschirdewahn, S., Rossi, R., Borgermann, C. et al. Correlation of pathological and cytological-cytometric grading of transitional cell carcinoma of the urinary tract. Urol Int 2011; 86(1): 36-40.
22. Humphrey, P. A., Moch, H., Cubilla, A. L., Ulbright, T. M., Reuter, V. E. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol 2016; 70(1): 106-19.

23. International Agency for Research on Cancer (IARC). Eble, J. N., Sauter, G., Epstein, J. L., Sesterhenn, I. A. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/>, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2004
24. vom Dorp, F., Eisenhardt, A., Goebell, P. J., Gschwend, J. E., Jäger, T. et al. Harnblasenkarzinom. In: Rübben, H., editor.: Uroonkologie. Springer. Heidelberg. 2007: 301-357.
25. Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67(1): 7-30.
26. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertung Survival ICD-10 C66 Uretertumor. 2016; [Last Updated: 24.02.2017].
27. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertung Survival ICD-10 C65 Nierenbeckentumor. 2016; [Last Updated: 24.02.2017].
28. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertung Survival. ICD-10 C67 Blasenkarzinom. 2016; [Last Updated: 24.02.2017].
29. Bellmunt, J., Orsola, A., Leow, J. J., Wiegel, T., De Santis, M. et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: iii40-8.
30. Morales, R., Font, A., Carles, J., Isla, D. SEOM clinical guidelines for the treatment of invasive bladder cancer. Clin Transl Oncol 2011; 13(8): 552-9.
31. Roupret, M., Babjuk, M., Comperat, E., Zigeuner, R., Sylvester, R. J. et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. Eur Urol 2015; 68(5): 868-79.
32. Witjes, J. A., Lebret, T., Comperat, E. M., Cowan, N. C., De Santis, M. et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol 2017; 71(3): 462-475.
33. von der Maase, H., Hansen, S. W., Roberts, J. T., Dogliotti, L., Oliver, T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in

advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3068-77.

34. von der Maase, H., Sengelov, L., Roberts, J. T., Ricci, S., Dogliotti, L. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4602-8.

35. Sternberg, C. N., de Mulder, P., Schornagel, J. H., Theodore, C., Fossa, S. D. et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42(1): 50-4.

36. Sternberg, C. N., de Mulder, P. H., Schornagel, J. H., Theodore, C., Fossa, S. D. et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2638-46.

37. Lázaro, M., Gallardo, E., Doménech, M., Pinto, Á., Del Alba, A. G. et al. SEOM Clinical Guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2016). *Clin Transl Oncol* 2016; 18(12): 1197-1205.

38. Milowsky, M. I., Rumble, R. B., Booth, C. M., Gilligan, T., Eapen, L. J. et al. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol* 2016; 34(16): 1945-52.

39. NICE. Bladder cancer: diagnosis and management. NICE guideline. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng2/>, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2015

40. Dogliotti, L., Carteni, G., Siena, S., Bertetto, O., Martoni, A. et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007; 52(1): 134-41.

41. Bellmunt, J., de Wit, R., Albanell, J., Baselga, J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(17): 2212-5.

42. Petrioli, R., Frediani, B., Manganelli, A., Barbanti, G., De Capua, B. et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer* 1996; 77(2): 344-51.
43. Dash, A., Galsky, M. D., Vickers, A. J., Serio, A. M., Koppie, T. M. et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006; 107(3): 506-13.
44. Galsky, M. D., Hahn, N. M., Rosenberg, J., Sonpavde, G., Hutson, T. et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011; 12(3): 211-4.
45. Galsky, M. D., Chowdhury, S., Bellmunt, J., Wong, Y.-N., Recine, F. et al. Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with metastatic urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl: abstract 4525).
46. Alimohamed, N. S., Sridhar, S. S. Options in metastatic urothelial cancer after first-line therapy. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; 9(3): 255-60.
47. Niegisch, G., Fimmers, R., Siener, R., Park, S. I., Albers, P. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Eur Urol* 2011; 60(5): 1087-96.
48. Narayanan, S., Harshman, L. C., Srinivas, S. Second-line therapies in metastatic urothelial carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29(2): 341-59, x.
49. Pierre Fabre Pharma. Fachinformation Javlor® 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Juni 2014). URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011996>, [Aufgerufen am: 18.08.2017]. 2014
50. NICE. Vinflunine for the treatment of advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. Technology appraisal guidance (TA272) [online]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta272> [Zugriff: 05.08.2017]. 2013.
51. British Uro-oncology Group (BUG), British Association of Urological Surgeons (BAUS) Section of Oncology, Action on Bladder Cancer (ABC). Multi-disciplinary Team (MDT) Guidance for Managing Bladder Cancer. URL: http://www.baus.org.uk/_userfiles/pages/files/Publications/MDT%20Guidance%20For%20Managing%20Bladder%20Cancer%202013.pdf, [Aufgerufen am: 20.08.2017]. 2013

52. Niegisch, G., Gerullis, H., Lin, S.-W., Pavlova, J., Gondos, A. et al. Real-world survival outcomes in patients with advanced urothelial cancer in Germany. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Annual Meeting; Madrid. 2017.
53. Abdollah, F., Gandaglia, G., Thuret, R., Schmitges, J., Tian, Z. et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol* 2013; 37(3): 219-25.
54. Raggi, D., Miceli, R., Sonpavde, G., Giannatempo, P., Mariani, L. et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016; 27(1): 49-61.
55. Bellmunt, J., Theodore, C., Demkov, T., Komyakov, B., Sengelov, L. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4454-61.
56. Bellmunt, J., Fougerey, R., Rosenberg, J. E., von der Maase, H., Schutz, F. A. et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24(6): 1466-72.
57. Guglieri-Lopez, B., Perez-Pitarch, A., Porta-Oltra, B., Ferriols-Lisart, F., Climente-Marti, M. et al. Effectiveness, toxicity, and economic evaluation of vinflunine for the treatment of patients with transitional cell carcinoma in the Spanish outpatient setting. *Anticancer Drugs* 2015; 26(8): 860-5.
58. Bellmunt, J., Choueiri, T. K., Fougerey, R., Schutz, F. A., Salhi, Y. et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1850-5.
59. Joly, F., Houédé, N., Noal, S., Chevreau, C., Priou, F. et al. Do patients with advanced urothelial carcinoma benefit from weekly paclitaxel chemotherapy? A GETUG phase II study. *Clin Genitourin Cancer* 2009; 7(2): E28-33.
60. Vaughn, D. J., Broome, C. M., Hussain, M., Gutheil, J. C., Markowitz, A. B. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 937-40.

61. Kim, Y. S., Choi, M. K., Hong, j. Y., Maeng, C. H., Lee, S. et al. A phase II trial of weekly docetaxel for second-line treatment of urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl.): Abstr. e15613.
62. McCaffrey, J. A., Hilton, S., Mazumdar, M., Sadan, S., Kelly, W. K. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1853-7.
63. Choueiri, T. K., Ross, R. W., Jacobus, S., Vaishampayan, U., Yu, E. Y. et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(5): 507-12.
64. Petrylak, D. P., Tagawa, S. T., Kohli, M., Eisen, A., Canil, C. et al. Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(13): 1500-9.
65. Pal, S. K., Galsky, M. D., Lin, S. W., Ogale, S., Zivkovic, M. et al. Second-line metastatic urothelial carcinoma treatment and survival in real-world patients in the US. *ESMO-Congress*, 7.-11.10.2016; Kopenhagen. 2016.
66. Hausheer, F. H., Schilsky, R. L., Bain, S., Berghorn, E. J., Lieberman, F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006; 33(1): 15-49.
67. Park, S. B., Goldstein, D., Krishnan, A. V., Lin, C. S., Friedlander, M. L. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(6): 419-37.
68. Wolf, S., Barton, D., Kottschade, L., Grothey, A., Loprinzi, C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008; 44(11): 1507-15.
69. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen - Langversion 1.1, 2017. AWMF Registernummer: 032/054OL. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-054OL.html>. [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2017
70. Papamichael, D., Gallagher, C. J., Oliver, R. T., Johnson, P. W., Waxman, J. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 1997; 75(4): 606-7.

71. Schutz, F. A., Bellmunt, J., Rosenberg, J. E., Choueiri, T. K. Vinflunine: drug safety evaluation of this novel synthetic vinca alkaloid. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10(4): 645-53.
72. Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G. et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v111-v118.
73. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO. Febrile Neutropenie mit Lungeninfiltraten nach intensiver Chemotherapie (Fieber in Neutropenie). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/febrile-neutropenie-mit-lungeninfiltraten-nach-intensiver-chemotherapie-fieber-in-neutropenie/@@view/html/index.html>, [Aufgerufen am: 18.08.2017]. 2014
74. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO. Sepsis bei neutropenischen Patienten. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sepsis-bei-neutropenischen-patienten/@@view/html/index.html>, [Aufgerufen am: 18.08.2017]. 2014
75. Lalla, R. V., Sonis, S. T., Peterson, D. E. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am* 2008; 52(1): 61-77, viii.
76. Sonis, S. T., Elting, L. S., Keefe, D., Peterson, D. E., Schubert, M. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100(9 Suppl): 1995-2025.
77. Elting, L. S., Cooksley, C., Chambers, M., Cantor, S. B., Manzullo, E. et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003; 98(7): 1531-9.
78. Coates, A., Gebiski, V., Bishop, J. F., Jeal, P. N., Woods, R. L. et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med* 1987; 317(24): 1490-5.
79. Münstedt, K., Manthey, N., Sachse, S., Vahrson, H. Changes in self-concept and body image during alopecia induced cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 1997; 5(2): 139-43.

80. Mulders, M., Vingerhoets, A., Breed, W. The impact of cancer and chemotherapy: perceptual similarities and differences between cancer patients, nurses and physicians. *Eur J Oncol Nurs* 2008; 12(2): 97-102.
81. Dmytriw, A. A., Morzycki, W., Green, P. J. Prevention of alopecia in medical and interventional chemotherapy patients. *J Cutan Med Surg* 2015; 19(1): 11-6.
82. Zdenkowski, N., Tesson, S., Lombard, J., Lovell, M., Hayes, S. et al. Supportive care of women with breast cancer: key concerns and practical solutions. *Med J Aust* 2016; 205(10): 471-475.
83. Hesketh, P. J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358(23): 2482-94.
84. Jordan, K., Jahn, F., Aapro, M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Ann Oncol* 2015; 26(6): 1081-90.
85. Silverstein, M. J., DeKernion, J., Morton, D. L. Malignant melanoma metastatic to the bladder. Regression following intratumor injection of BCG vaccine. *Jama* 1974; 229(6): 688.
86. Schellhammer, P. F., Kaplan, M. H., Pinsky, C. M., Whitmore, W. F., Jr. Study of local and systemic effects of intravesical BCG. *Urology* 1975; 6(5): 562-7.
87. Sylvester, R. J., van der Meijden, A. P., Witjes, J. A., Kurth, K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005; 174(1): 86-91; discussion 91-2.
88. Jackson, A. M., Alexandroff, A. B., Kelly, R. W., Skibinska, A., Esuvaranathan, K. et al. Changes in urinary cytokines and soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy. *Clin Exp Immunol* 1995; 99(3): 369-75.
89. Steinberg, R. L., Thomas, L. J., Mott, S. L., O'Donnell, M. A. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Treatment Failures with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Data-Driven Definition for BCG Unresponsive Disease. *Bladder Cancer* 2016; 2(2): 215-224.

90. Steinberg, R. L., Thomas, L. J., Nepple, K. G. Intravesical and alternative bladder-preservation therapies in the management of non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to bacillus Calmette-Guerin. *Urol Oncol* 2016; 34(6): 279-89.
91. Davarpanah, N. N., Yuno, A., Trepel, J. B., Apolo, A. B. Immunotherapy: a new treatment paradigm in bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2017.
92. Sonpavde, G. PD-1 and PD-L1 Inhibitors as Salvage Therapy for Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376(11): 1073-1074.
93. Sweis, R. F., Galsky, M. D. Emerging role of immunotherapy in urothelial carcinoma-Immunobiology/biomarkers. *Urol Oncol* 2016; 34(12): 556-565.
94. Zhou, T. C., Sankin, A. I., Porcelli, S. A., Perlin, D. S., Schoenberg, M. P. et al. A review of the PD-1/PD-L1 checkpoint in bladder cancer: From mediator of immune escape to target for treatment. *Urol Oncol* 2017; 35(1): 14-20.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Sharma, P., Retz, M., Siefker-Radtke, A., Baron, A., Necchi, A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3): 312-322.
99. Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D. J., Fradet, Y., Lee, J. L. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376(11): 1015-1026.
100. Balar, A. V., Galsky, M. D., Rosenberg, J. E., Powles, T., Petrylak, D. P. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and

metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389(10064): 67-76.

101. Rosenberg, J. E., Hoffman-Censits, J., Powles, T., van der Heijden, M. S., Balar, A. V. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10031): 1909-20.

102. FDA. Atezolizumab for urothelial carcinoma [online]. Stand: 19.05.2016. URL: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm501878.htm> [Zugriff: 20.08.2017]. 2016.

103. FDA. Pembrolizumab (Keytruda): Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. Stand: 18.05.2017 [online]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm559300.htm> [Zugriff: 25.09.2017]. 2017.

104. FDA. Nivolumab for treatment of urothelial carcinoma [online]. Stand: 02.02.2017. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm539646.htm> [Zugriff: 20.08.2017]. 2017.

105. Powles, T., Loriot, Y., Duran, I., Ravaud, A., Retz, M. M. et al. IMvigor211: A phase III randomized study examining atezolizumab vs. chemotherapy for platinum-treated advanced urothelial carcinoma. EACR-AACR-SIC Special Conference, 24.-27.6.2017, Florenz/Italien, Abstract. [Aufgerufen am: 20.08.2017]. 2017

106. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Prävalenz der Harnblase (C67). Datenbankabfrage. Nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenstand: 3.11.2016; [Last Updated: 13.01.2017].

107. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Prävalenz des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnröhre (C68.0). Inzidenz und Mortalität der Harnröhre (C68.0). Auskunft auf Anfrage. Nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenstand: 3.11.2016. 2017; [Last Updated: 13.01.2017].

108. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenz des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnblase (C67). Datenbankabfrage. Nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenstand: 3.11.2016. 2017; [Last Updated: 13.01.2017].

109. Roche Pharma AG. Technisches Dokument zu Atezolizumab bei Patienten mit lokal- fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC nach Versagen einer platinumhaltigen Chemotherapie. 2017.

110. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Mortalität des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnblase (C67). Nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenstand: 3.11.2016. 2017; [Last Updated: 13.01.2017].

111. DESTATIS. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060, Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2013. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvor ausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>, [Aufgerufen am: 01.11.2016]. 2015

112. Wallmeroth, A., Wagner, U., Moch, H., Gasser, T. C., Sauter, G. et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int* 1999; 62(2): 69-75.

113. Shelley, M., Cleves, A., Wilt, T. J., Mason, M. Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; Apr 13: 4.

114. Locke, J. A., Pond, G. R., Sonpavde, G., Necchi, A., Giannatempo, P. et al. Cisplatin-Versus Non-Cisplatin-based First-Line Chemotherapy for Advanced Urothelial Carcinoma Previously Treated With Perioperative Cisplatin. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14(4): 331-40.

115. Necchi, A., Pond, G. R., Giannatempo, P., Di Lorenzo, G., Eigl, B. J. et al. Cisplatin-based first-line therapy for advanced urothelial carcinoma after previous perioperative cisplatin-based therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13(2): 178-84.

116. Reardon, Z. D., Patel, S. G., Zaid, H. B., Stimson, C. J., Resnick, M. J. et al. Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally advanced muscle-invasive bladder cancer: a sign of changing tides. *Eur Urol* 2015; 67(1): 165-70.

117. Hautmann, R. E., de Petroni, R. C., Pfeiffer, C., Volkmer, B. G. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012; 61(5): 1039-47.

118. Tumorzentrum Land Brandenburg e.V. Qualitätsbericht 2013 – Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, Cottbus, überarbeitete Auflage 2014. URL:

[http://www.tumorzentrum-brandenburg.de/PWP/\(S\(t1igfiteksibchv43x zr0x zr\)\)/uploads/Sachbericht_2013.pdf](http://www.tumorzentrum-brandenburg.de/PWP/(S(t1igfiteksibchv43x zr0x zr))/uploads/Sachbericht_2013.pdf),
[Aufgerufen am: 18.08.2017]. 2013

119. Statistisches Bundesamt, DESTATIS. Pressemitteilung Nr. 033 vom 27.01.2017. Bevölkerung in Deutschland voraussichtlich auf 82,8 Millionen gestiegen. URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_033_12411.html, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2017

120. Bundesministerium für Gesundheit, BMG. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2016 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand 16. März 2017. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf, [Aufgerufen am: 01.06.2017].

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 3-19 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 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie	In Zyklen (1.200 mg alle 3 Wochen)	17	1
Vinflunin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie	In Zyklen (320 mg/m ² KOF alle 3 Wochen)	17	1
<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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Atezolizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Atezolizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Tecentriq®. Die empfohlene Dosierung beträgt 1.200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen [1]. Es wird empfohlen, die Behandlung mit

Tecentriq® bis zum Verlust des klinischen Nutzens (siehe Abschnitt 5.1) oder bis zum Auftreten einer nicht kontrollierbaren Toxizität 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 mit Vinflunin

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Vinflunin entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Javlor®. Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels nach Versagen einer platinhaltigen Therapie wird die Gabe von Vinflunin als Monotherapie in der Dosierung von 320 mg/m² Körperoberfläche (KOF) in einer intravenösen Infusion alle drei Wochen empfohlen [2]. Das entspricht einem Behandlungstag pro Zyklus für die Berechnung. Die Fachinformation enthält keine Angabe zur Dauer der Behandlung [2].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie	In Zyklen (1.200 mg alle 3 Wochen)	17
Vinflunin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie	In Zyklen (320 mg/m ² KOF alle 3 Wochen)	17

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.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	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)
---	---	--	----------------------------------	--

Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie	17	1.200 mg	Keine DDD festgesetzt 20.400 mg (17x1.200 mg)
Vinflunin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie	17	650 mg 2 Durchstechflaschen mit 250 mg + 3 Durchstechflaschen mit 50 mg	11.050 mg (17x650 mg) entspricht 403 DDD (DDD Vinflunin = 27,43 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 Körperoberfläche dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet [3]. Dabei wurde dem Umstand Rechnung getragen, dass in der vorliegenden Indikation der weitaus größere Anteil von Patienten männlich ist. Wie in Kapitel 3.2.3 dargestellt, beläuft sich der Anteil männlicher Patienten auf 69,6% der Gesamtpopulation. Zur Ermittlung einer durchschnittlichen Körperoberfläche in der vorliegenden Indikation wurden anhand dieser Verteilung und den geschlechtsspezifischen Durchschnittswerten gemäß Mikrozensus für Körpergröße (Männer=178 cm; Frauen=165 cm) und Gewicht (Männer=84,3 kg; Frauen=68,4 kg) indikationsspezifische Durchschnittswerte ermittelt. Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 79,4 kg ($84,3 \text{ kg} \cdot 69,6\% + 68,4 \text{ kg} \cdot 30,4\% = 79,5 \text{ kg}$) und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 174 cm ($178 \text{ cm} \cdot 69,6\% + 165 \text{ cm} \cdot 30,4\% = 174 \text{ cm}$). Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois [4] die durchschnittliche Körperoberfläche mit $1,94 \text{ m}^2$ berechnet:

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

Alle Angaben zur Festlegung der definierten Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) wurden der amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (ATC)/DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) entnommen [5].

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde der Empfehlung des 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 Tecentriq®. Die empfohlene Dosierung beträgt 1.200 mg Atezolizumab alle 3 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 [5].

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq® bis zum Verlust des klinischen Nutzens (siehe Abschnitt 5.1) 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 und damit einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 20.400 mg (17x1.200 mg) Atezolizumab entspricht.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Vinflunin

Vinflunin wird laut Fachinformation alle drei Wochen als 20-minütige intravenöse Infusion verabreicht. In der Monotherapie nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie wird die Gabe von 320 mg/m² Körperoberfläche empfohlen [2].

Aus der Dosisvorgabe von 320 mg/m² KOF errechnet sich eine benötigte Dosis von 620,80 mg Vinflunin, wenn die indikationsspezifische durchschnittliche KOF von 1,94 m² eingesetzt wird, die auf den geschlechtsspezifischen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung [3], der geschlechtsspezifischen epidemiologischen Verteilung (vgl. Kapitel 3.2.3) und der Berechnung nach Du Bois & Du Bois [4] basiert.

Für jeden Behandlungstag sind daher zwei Durchstechflaschen zu 250 mg Vinflunin und drei Durchstechflaschen zu 50 mg Vinflunin einzusetzen.

Die DDD für Vinflunin wurde auf 27,43 mg parenteral festgesetzt [5].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt bei 403 DDD, entsprechend 34 Durchstechflaschen à 250 mg und 51 Durchstechflaschen à 50 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	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
Atezolizumab	6.350,52 € (Tecentriq® 1.200 mg, 1 Durchstechflasche)	5.989,34 €
Vinflunin	325,80 € (Javlor® 50 mg, 1 Durchstechflasche)	306,60 €
	1.583,32 € (Javlor® 250 mg, 1 Durchstechflasche)	1.494,40 €
Stand Lauer-Taxe: 15.07.2017 [6]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 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). 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 Lauertaxe vom 15. Juli 2017 wider [6].

Angaben zu den Kosten von Atezolizumab

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

- 359,41 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V [7, 8]
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [7, 8]

Daraus ergibt sich ein Betrag von 5.989,34 €.

Angaben zu den Kosten von Vinflunin

Für die Anwendung von Vinflunin werden 3 Durchstechflaschen zu 50 mg Vinflunin und 2 Durchstechflaschen zu 250 mg Vinflunin benötigt, die jeweils einzeln abgepackt sind. Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis, gemäß Lauer-Taxe [6], folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

Javlor[®] 50 mg mit 1 Durchstechflasche für 325,80 €

- 17,43 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V [7, 8]
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [7, 8]

Daraus ergibt sich ein Betrag von 306,60 €.

Javlor[®] 250 mg mit 1 Durchstechflasche für 1.583,32 €

- 87,15 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V [7, 8]
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [7, 8]

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.494,40 €.

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	17	1.207,00 €
Vinflunin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	17	1.377,00 €

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 [9, 10].

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 zugänglicher 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 81,00 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71,00 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben 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 Apothekenverkaufspreises (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“ [9, 10].

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 71,00 € bzw. 81,00 € 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	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
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie	entfällt	-	-
Vinflunin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie	Vollständiger Blutstatus	1	17
		EKG	1	17

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 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.

Blutbild:

Für Vinflunin sollte laut Fachinformation vor jedem Zyklus eine „ausführliche hämatologische Untersuchung einschließlich einer Bestimmung der absoluten Neutrophilenzahl, der Thrombozyten und des Hämoglobins erfolgen“ [2].

Herzfunktionsprüfung:

Während der Anwendung von Vinflunin können laut Fachinformation „ischämische Zwischenfälle am Herz auftreten, insbesondere bei Patienten mit Herzerkrankungen. Deshalb sollten Patienten während der Therapie mit Javlor® sorgfältig von einem Arzt auf

Herzkomplikationen kontrolliert werden“ [2]. Die genaue Häufigkeit wird nicht genannt und es wird daher von einer Herzfunktionsprüfung pro Behandlung ausgegangen. Vinflunin wird alle 3 Wochen verabreicht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	1,10 €
EBM-GOP 27320 EKG	8,42 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlage für die Kostendarstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-24 stellt die für den ambulanten Bereich maßgebliche Vergütungsregelung, der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das Jahr 2017 dar [11]. Die dieser Kostendarstellung zugrunde liegenden EBM-Kennziffern sind ebenfalls in der Tabelle aufgeführt.

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (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 3-26: 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, zVT)	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
Atezolizumab		entfällt	-	-
Vinflunin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie	Vollständiger Blutstatus	18,70 €	45.833,70 € (45.833,70 € - 46.544,30 €)
		EKG	143,14 €	350.836,14 € (350.836,14 € - 356.275,46 €)
		Summe	161,84 €	396.669,84 € (396.669,84 € - 402.819,76 €)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) 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 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie	103.025,78 € (101.818,78 € + 1.207,00 € + 0 €)	252.516.187 € (252.516.187 € - 256.431.166 €)
Vinflunin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie	67.985,04 € (66.446,20 € + 1.377,00 € + 161,84 €)	166.631.333 € (166.631.333 € - 169.214.765 €)
^a Gesamtkosten (Arzneimittelkosten + Kosten sonstige GKV-Leistungen + Kosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) ^b Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

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 UC ist derzeit nach Jahrzehnten der Stagnation stark im Wandel. Dies ist in erster Linie der Einführung der Krebsimmuntherapie zu verdanken. Durch die Zulassung von Atezolizumab steht nun eine neue, wirksame und verträgliche Therapieform zur Verfügung, die nach einer Vorbehandlung mit Chemotherapie bzw. bei Patienten, die für die etablierte Standard-Erstlinientherapie (Cisplatin/Gemcitabin oder MVAC) nicht in Frage kommen, eingesetzt werden kann [1]. Die Zulassungen von Pembrolizumab und Nivolumab werden in der Erst- und Zweitlinienbehandlung voraussichtlich weitere Alternativen bereitstellen.

Im Folgenden werden Faktoren dargestellt, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Atezolizumab besitzen.

Die Krebsimmuntherapie wird sich aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in der Behandlung des UC voraussichtlich schnell als neuer Standard für die Zweitlinienbehandlung und die Erstlinientherapie bei Cisplatin-untauglichen Patienten etablieren. Allerdings 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 Angaben gemacht werden können.

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

Die Dynamik in der Therapie des fortgeschrittenen UC durch die Einführung der Krebsimmuntherapie hat zur Folge, dass Quellen zu den einzelnen Parametern schnell überholt sind, was eine reliable Prognose der zukünftigen Versorgungssituation mit Atezolizumab verhindert.

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 DDDs zur Bestimmung der Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 Du Bois & Du Bois zurückgegriffen [3, 4].

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 15.07.2017) berechnet [6]. 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. [SGB V] Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 15.07.2017 gelistete Wert zugrunde gelegt (1,77 €) [6]. Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für einen Standardpatienten mit einer KOF von 1,94 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: 15.07.2017) 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 2016 monetär quantifiziert [11].

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 zweckmäßige Vergleichstherapie 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® (Atezolizumab). Stand: September 2017. [Aufgerufen am: 01.09.2017].

2. Pierre Fabre Pharma. Fachinformation Javlor® 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Juni 2014). URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011996>, [Aufgerufen am: 18.08.2017]. 2014

3. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit- Körpermaße der Bevölkerung 2013. Stand: 5.11.2014. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 05.08.2016]. 2014

4. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition 1989; 5(5): 303-11.

5. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinelli, A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. URL:

<https://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/version2017/>, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2017

6. Lauer, F. WEBAPO LAUER-Taxe. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>, [Aufgerufen am: 15.08.2017]. 2017

7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 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. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf, [Aufgerufen am: 05.08.2017].

8. GKV-Spitzenverband Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 [online]. Stand: 20.06.2013. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf, [Aufgerufen am: 20.08.2017]. 2013

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 - Trastuzumab Emtansin vom 19. Juni 2014. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/95/#tab/beschluesse>, [Aufgerufen am: 20.08.2017]. 2014

10. 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) vom 04. Februar 2016. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>, [Aufgerufen am: 05. 2017]. 2016

11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 01/2017 [online]. Stand: 01.2017. URL: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>, [Aufgerufen am: 05.2017]. 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 dem Anhang 1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Tecentriq[®] entnommen [1]. Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tecentriq[®] beträgt 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 3-28 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 5x obere Grenze des Normalwerts [ULN]) <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >1,5 bis 3x 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 Kortikosteroiddosis auf ≤10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde.
	Grad 3 oder 4: (ALT oder AST >5x ULN) <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >3x 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.

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
	Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen.
Hypothyreose oder Hyperthyreose	Symptomatisch	<p>Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen.</p> <p><u>Hypothyreose:</u></p> <p>Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch eine Thyroxin-Ersatztherapie unter Kontrolle gebracht wurden und die TSH-Spiegel abnehmen.</p> <p><u>Hyperthyreose:</u></p> <p>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 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.</p>
Hypophysitis	Grad 2 oder 3	<p>Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen.</p> <p>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</p>

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
		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.
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.

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Pankreatitis	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel (>2x ULN) <i>oder</i> 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.
Anmerkung: Nebenwirkungsgrade entsprechen den Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4) des National Cancer Instituts.		

Tecentriq® ist dauerhaft abzusetzen:

- bei Toxizität Grad 4, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können,
- bei jeder wiederkehrenden Nebenwirkung ≥ 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-Performance-Status ≥ 2 (Eastern Cooperative Oncology Group)

Patienten mit einem ECOG-Performance-Status ≥ 2 waren aus den klinischen Studien zu NSCLC und Zweitlinien-UC 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 $5 \times$ ULN oder Bilirubin im Blut $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN) 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 \leq 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 \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 Ereignissen von Grad 3 oder Grad 4 dauerhaft abzusetzen (ALT oder AST $> 5,0$ x ULN oder Bilirubin im Blut > 3 x ULN).

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 \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.

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 12 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 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.

Patienten mit einem Performance-Status ≥ 2 zu Studienbeginn waren ausgeschlossen (außer in die Studie GO29293 [IMvigor210] Kohorte 1, die Patienten mit UC einschloss, die nicht mit Cisplatin behandelbar waren, und einen Performance-Status ≥ 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 Kombinations-Chemotherapie 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 Patienten 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 5 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). 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). 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 PVC-, Polyethylen (PE)- oder Polyolefin-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 Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE) oder Polyolefin (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 IIb (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 [1].

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.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID der EPAR Product Information [2] genannt:

- **Risikomanagement-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 (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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem 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

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 [3] beschrieben und im EPAR [2] veröffentlicht wurden, sind in Tabelle 3-29 dargestellt.

Tabelle 3-29 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. 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. 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="683 1249 1382 1771"> <tbody> <tr> <td data-bbox="683 1249 1034 1554">Grad 2: (ALT oder AST >3 bis 5x obere Grenze des Normalwerts [ULN]) <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >1,5 bis 3x ULN)</td> <td data-bbox="1038 1249 1382 1554">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="683 1561 1034 1771">Grad 3 oder 4: (ALT oder AST >5x ULN) <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >3x ULN)</td> <td data-bbox="1038 1561 1382 1771">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). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome</p>	Grad 2: (ALT oder AST >3 bis 5x obere Grenze des Normalwerts [ULN]) <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >1,5 bis 3x ULN)	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 >5x ULN) <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >3x ULN)	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen.
Grad 2: (ALT oder AST >3 bis 5x obere Grenze des Normalwerts [ULN]) <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >1,5 bis 3x ULN)	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 >5x ULN) <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut >3x ULN)	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen.					

		<p>einer Hepatitis zu überwachen.</p> <p>Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (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 bis 5x ULN oder Bilirubin im Blut >1,5 bis 3x ULN) 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 >5,0x ULN oder Bilirubin im Blut >3x ULN).</p> <p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Hepatitis tritt gelegentlich auf.</p>
--	--	---

<p>Immunvermittelte Pneumonitis</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz + Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass</p>	<p>RMP 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. 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 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen</p> <table border="1" data-bbox="683 730 1388 1205"> <tr> <td data-bbox="683 730 1034 1133">Grad 2</td> <td data-bbox="1042 730 1388 1133"> <p>Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen.</p> <p>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.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 1137 1034 1205">Grad 3 oder 4</td> <td data-bbox="1042 1137 1388 1205"> <p>Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen.</p> </td> </tr> </table> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fälle von Pneumonitis, einschließlich tödlicher Fälle, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 Pneumonitis tritt häufig auf.</p>	Grad 2	<p>Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen.</p> <p>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.</p>	Grad 3 oder 4	<p>Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen.</p>
Grad 2	<p>Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen.</p> <p>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.</p>					
Grad 3 oder 4	<p>Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen.</p>					

<p>Immunvermittelte Kolitis</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz + Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass</p>	<p>RMP 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. 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> <p>SmPC 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen</p> <table border="1" data-bbox="683 757 1390 1339"> <tr> <td data-bbox="691 768 1034 1193"> <p>Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) <i>oder</i> Symptomatische Kolitis</p> </td> <td data-bbox="1042 768 1382 1193"> <p>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.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="691 1205 1034 1328"> <p>Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)</p> </td> <td data-bbox="1042 1205 1382 1328"> <p>Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen.</p> </td> </tr> </table> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fälle von Diarrhoe oder Kolitis wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 \leq Grad 1</p>	<p>Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) <i>oder</i> Symptomatische Kolitis</p>	<p>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.</p>	<p>Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)</p>	<p>Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen.</p>
<p>Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) <i>oder</i> Symptomatische Kolitis</p>	<p>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.</p>					
<p>Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)</p>	<p>Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen.</p>					

		<p>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> <p>4.8 Nebenwirkungen Kolitis tritt häufig auf.</p>				
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"> <tr> <td>Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel ($>2x$ ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis</td> <td> <p>Behandlung mit Tecentriq[®] unterbrechen</p> <p>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</p> </td> </tr> <tr> <td>Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis</td> <td>Behandlung mit Tecentriq[®] dauerhaft absetzen</td> </tr> </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). Die</p>	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel ($>2x$ ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis	<p>Behandlung mit Tecentriq[®] unterbrechen</p> <p>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</p>	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq [®] dauerhaft absetzen
Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel ($>2x$ ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis	<p>Behandlung mit Tecentriq[®] unterbrechen</p> <p>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</p>					
Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq [®] dauerhaft absetzen					

		<p>Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis zu überwachen.</p> <p>Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei \geq Grad 3 erhöhten Amylase- oder Lipase-Spiegeln im Serum ($>2x$ 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 12 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.</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</p> <p>+</p> <p>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> <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"> <tr> <td data-bbox="683 528 919 972">Typ-1-Diabetes mellitus</td> <td data-bbox="919 528 1155 972">Grad 3 oder 4 Hyperglykämie (Nüchtern-glucose von >250 mg/dl oder 13,9 mmol/l)</td> <td data-bbox="1155 528 1390 972">Behandlung mit Tecentriq[®] unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald durch eine Insulin-Ersatztherapie eine Kontrolle des Stoffwechsels erreicht wurde.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 972 919 1984">Hypothyreose oder Hyperthyreose</td> <td data-bbox="919 972 1155 1984">Symptomatisch</td> <td data-bbox="1155 972 1390 1984">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 Thyreo-statikum unter Kontrolle gebracht wurden und sich die Schilddrüsen-funktion verbessert.</td> </tr> </table>	Typ-1-Diabetes mellitus	Grad 3 oder 4 Hyperglykämie (Nüchtern-glucose 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.	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 Thyreo-statikum unter Kontrolle gebracht wurden und sich die Schilddrüsen-funktion verbessert.
Typ-1-Diabetes mellitus	Grad 3 oder 4 Hyperglykämie (Nüchtern-glucose 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.						
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 Thyreo-statikum unter Kontrolle gebracht wurden und sich die Schilddrüsen-funktion verbessert.						

		Nebenniereninsuffizienz	Symptomatisch	<p>Behandlung mit Tecentriq[®] unterbrechen.</p> <p>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.</p>
		Hypophysitis	Grad 2 oder 3	<p>Behandlung mit Tecentriq[®] unterbrechen.</p> <p>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.</p>
			Grad 4	Behandlung mit Tecentriq [®] dauerhaft absetzen.

		<p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und Typ-1-Diabetes mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>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.</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 \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.</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 \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen</p>
--	--	--

		<p>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.</p> <p>Bei Typ-1-Diabetes mellitus ist eine Behandlung mit Insulin einzuleiten. Bei Hyperglykämie \geq Grad 3 (Nüchternblutglucose > 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</p> <p>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</p> <p>+</p> <p>Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass</p>	<p>RMP</p> <p>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.</p> <p>Die Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn sie Symptome wie Muskelschwäche und Taubheit oder anhaltendes Kribbeln in Händen und Füßen entwickeln.</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="683 1435 1394 1503"> <tr> <td data-bbox="683 1435 1034 1503">Alle Grade</td> <td data-bbox="1037 1435 1394 1503">Behandlung mit Tecentriq[®] dauerhaft absetzen</td> </tr> </table> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>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.</p> <p>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</p>	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq [®] dauerhaft absetzen
Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq [®] dauerhaft absetzen			

		<p>zu ziehen.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Guillain-Barré-Syndrom tritt gelegentlich auf. Myasthenes Syndrom tritt selten auf.</p>		
<p>Immunvermittelte Meningoenzephalitis</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>+</p> <p>Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass</p>	<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"> <tr> <td>Alle Grade</td> <td>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). 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			
<p>Infusionsbedingte Reaktion</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>+</p> <p>Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe + Patientenpass</p>	<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>		

		<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="699 416 1401 689"> <tr> <td data-bbox="699 416 1050 618">Grad 1 oder 2</td> <td data-bbox="1053 416 1401 618">Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Behandlung unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="699 622 1050 689">Grad 3 oder 4</td> <td data-bbox="1053 622 1401 689">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).</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><u>Frauen im gebärfähigen Alter</u></p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Es liegen keine Daten zur Anwendung von Atezolizumab bei Schwangeren vor. Bisher wurden keine Entwicklungs- und</p>				

		<p>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). 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> <p><u>Fertilität</u> 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). Eine Auswirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht beobachtet.</p> <p>5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p><u>Fertilität</u> Es wurden keine Studien zur Beeinflussung der 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 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><u>Teratogenität</u> Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität oder Teratogenität mit Atezolizumab durchgeführt. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die</p>
--	--	--

		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.				
Anti-therapeutische Antikörper (ATA)	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzlich: Studie GO28915 (OAK)	<p>RMP Prospektive Datensammlung zur Evaluation der Inzidenz und der Folgen. OAK: 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 <i>Immunogenität</i> In der Studie IMvigor210 wurden 43,9% der Patienten an einem oder mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung positiv auf anti-therapeutische Antikörper (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 RMP und SmPC.				
Okulare inflammatorische Toxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Kein Passus in RMP und SmPC.				
Immunvermittelte Nephritis	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Kein Passus in RMP und SmPC.				
Immunvermittelte schwerwiegende kutane Nebenwirkungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen</p> <table border="1"> <tr> <td>Grad 3</td> <td> 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>Grad 4</td> <td>Behandlung mit Tecentriq[®]</td> </tr> </table>	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 [®]
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.
		<p>4.8 Nebenwirkungen Hautausschlag tritt sehr häufig auf.</p>
Immunvermittelte Vaskulitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Kein Passus in RMP und SmPC.
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten, die eine Autoimmunerkrankung in der Anamnese haben	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP Tecentriq[®] sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>SmPC 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 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).</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>
Anwendung bei Patienten, die eine vorbestehende virale oder bakterielle Infektion haben	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP Tecentriq[®] sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>SmPC Kein Passus in der SmPC.</p>
Anwendung bei Patienten, die in der Vorgeschichte schwere	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP Tecentriq[®] sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.</p>

Reaktionen auf andere Immun-Checkpoint-Inhibitoren hatten		<p>SmPC</p> <p>Kein Passus in der SmPC.</p>
Gleichzeitige Anwendung von anderen immunmodulatorischen Therapien	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzlich: Studie 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).</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 Kortikosteroiden	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 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).</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 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).</p>
Gleichzeitige Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>SmPC</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 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).</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>
Gleichzeitige oder sequentielle Anwendung von Atezolizumab mit	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzlich: Studie WO29635	Kein Passus in RMP und SmPC.

intravesikaler Bacillus Galmette-Guérin Impfung zur Behandlung des Urothelkarzinoms		
Anwendung bei Patienten mit schweren Leber-, Nieren-, Herz- oder anderen Organbeeinträchtigungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>SmPC</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i> Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen.</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i> 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).</p> <p>5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung</u> 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 (geschätzter glomerulärer Filtrationsrate [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). Die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab ist nicht bekannt.</p> <p><u>Leberfunktionsstörung</u> 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 AST, n = 71) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (Bilirubin und AST ≤ 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</p>

		(National Cancer Institute = NCI) definiert (siehe Abschnitt 4.2). 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.
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><u>Schwangerschaft</u></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). 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> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>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</p>

		der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.
Langzeit-anwendung	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	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 SmPC Kein Passus in der SmPC.
Quelle: [2, 3]		

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 [1].

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 [1].

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 und II der (deutschen) EPAR Product Information (Draft-Version) [2], Risk-Management-Plan (EU-RMP) [3], und die Fachinformation Tecentriq® [1].

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® (Atezolizumab). Stand: September 2017. [Aufgerufen am: 01.09.2017].
2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Tecentriq® (Draft-Version). Stand: September 2017.
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. The EU Risk Management Plan for Atezolizumab / Tecentriq®. Version 1.5. 2017.