

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

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

Roche Pharma AG

### **Modul 3 A**

*Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5$  % aufweisen*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
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 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	56
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	62
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	79
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	79
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	82
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	85
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	93
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	95
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	114
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	118
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	127
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	127
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	128

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des UC der Harnblase. Quelle: WHO, DKG [10, 22].....	23
Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des UC der Harnblase. Quelle: WHO, DKG [10, 22]..	24
Tabelle 3-3: PD-L1-Test-Assays, die zurzeit in klinischen Studien bzw. in der diagnostischen Praxis eingesetzt werden .....	27
Tabelle 3-4: Häufigkeit der schweren Neutropenie und febrilen Neutropenie (Grad 3/4) bei der Erstlinienchemotherapie des UC mit Carbo/Gem.....	33
Tabelle 3-5: ICD-10-GM-Codes des UC. Quelle: ICD-10-GM 2017 [1].....	39
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenzen (Fallzahlen) des UC im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2014, nach Geschlecht, Lokalisation und Altersgruppen. Quelle: ZfKD (Datenstand 29.11.2017) [127, 128].....	40
Tabelle 3-7: Inzidenz (Fallzahlen) des UC und deren Anteile am UC, nach Geschlecht und Lokalisation, im Kalenderjahr 2014. Quelle: ZfKD (Datenstand 11.06.2017) [128, 129].....	41
Tabelle 3-8: Rohe geschlechts- und altersgruppenspezifische Inzidenzraten (je 100.000 Personen) des UC in Deutschland im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2014 nach Altersgruppe, Geschlecht und Lokalisation. Quelle: ZfKD (Datenstand 29.11.2017) [130]...	42
Tabelle 3-9: Relative 5-Jahres-Überlebensraten des UC, nach Lokalisation, Geschlecht und Stadien. Quelle: TRM [26, 133, 134].....	44
Tabelle 3-10: Rohe Mortalitätsraten (je 100.000 Einwohner) des UC. Quelle: ZfKD [132] ..	47
Tabelle 3-11: Überleben bei Patienten mit UC im UICC-Stadium IV der Harnblase, der Harnleiter und des Nierenbeckens. Quelle: TRM [26, 133, 134] .....	48
Tabelle 3-12: Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zum Patientenanteil mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, für den eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist .....	52
Tabelle 3-13: Verwendeter Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation .....	54
Tabelle 3-14: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Kalenderjahr 2018.....	54
Tabelle 3-15: Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen und für eine Therapie mit Atezolizumab in Frage kommen, Prognose für das Kalenderjahr 2018 .....	55
Tabelle 3-16: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2018-2023 .....	56
Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	57
Tabelle 3-18: GKV-Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen und somit für eine Therapie mit Atezolizumab in Frage kommen, Prognose für das Kalenderjahr 2018 .....	58

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	58
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)....	80
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT) .....	82
Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT) .....	83
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen .....	88
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT) .....	90
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	91
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	92
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient und insgesamt).....	93
Tabelle 3-29: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq .....	101
Tabelle 3-30 Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	119

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Prozentuale Verteilung der häufigsten Tumorlokalisationen auf alle Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 [3].....	19
Abbildung 3-2: Subtypen des Blasenkarzinoms (Eigene Abbildung) .....	20
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten des Harnblasenkarzinoms (ICD-10-GM C67) in Deutschland 2013-2014 pro 100.000 Personen in Abhängigkeit vom Geschlecht [3] .....	21
Abbildung 3-4: Einschluss von Patienten in das Atezolizumab-CUP von Januar bis Juli 2017 .....	36
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 .....	43
Abbildung 3-6: Altersverteilung der UC-bedingten Sterbefälle in Deutschland im Kalenderjahr 2015. Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des ZfKD (Datenstand 29.11.2017) [128, 132].....	44
Abbildung 3-7: Ablauf des mortalitätsbasierten Modells zur Schätzung der Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die für eine cisplatinhaltige Therapie als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq$ 5% aufweisen. ....	47

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AJCC	American Joint Committees on Cancer
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
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best Supportive Care
Carbo/Gem	Carboplatin/Gemcitabin
CG	Cockcroft-Gault
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Human Medicinal Products)
CT	Computertomographie (Computed Tomography)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUP	Compassionate Use Program
DDD	Definierte Tagesdosis (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
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
	Assessment Report)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gemcitabin + Cisplatin
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
IC	Immunzellen (immune cells)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), 10. Revision – German Modification
IDMC	Independent Data Monitoring Committees
IgG	Immunglobulin
IHC	Immunhistochemie
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen
IU	Internationale Einheit (International Unit)
k.A.	Keine Angaben
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
KOF	Körperoberfläche
KrCL	Kreatininclearance
M-CAVI	Methotrexat + Carboplatin + Vinblastin
MIBC	Muscle Invasive Bladder Cancer
MRT	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Tomography)
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NMIBC	Non-Muscle Invasive Bladder Cancer
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
PAES	Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-Authorization Efficacy Studies)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PE	Polyethylen
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PO	Polyolefin
PS	Performance Status
PVC	Polyvinylchlorid
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RZ	Radikale Zystektomie
SGB	Sozialgesetzbuch
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
SmPC	Summary of Product Characteristics
TC	Tumorzellen (tumor cells)
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	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TURBT	Transurethral Resection of Bladder Tumor
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (Internationale Union gegen Krebs)
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 zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen.“ [1]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist die patientenindividuelle Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Unter Berücksichtigung der besten verfügbaren Evidenz ist hier derzeit die Behandlung mit einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin (Carbo/Gem) zu wählen.

### 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).*

Am 1. Dezember 2015 fand in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt (G-BA Beratungsanforderung 2015-B-129, 23.9.2015) [2]. Vom Gemeinsamen Bundesausschuss wurde die zVT wie folgt mitgeteilt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, ist:

- Eine patientenindividuelle Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“.

Ein weiteres Beratungsgespräch fand am 26.8.2016 statt (G-BA Beratungsanforderung 2016-B-078, 8.6.2016). In diesem Gespräch wurde die Aussage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der früheren Beratung 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:

Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind (Erstlinie)

- Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ [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.*

Der Gemeinsame Bundesausschuss trägt bei seiner Entscheidung für die Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ohne Verweis auf den Zulassungsstatus) dem Fakt Rechnung, dass die in der Verfahrensordnung geforderten Kriterien zur Bestimmung der zVT [4] für die Erstlinienchemotherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma, UC) nicht in ihrer Gesamtheit erfüllbar sind. Zugelassen in der Erstlinientherapie des UC ist Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin [5]. Ein großer Teil der Patienten ist allerdings für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet. Für diese Patienten ist der weltweite Behandlungsstandard die Kombination von Carbo/Gem; diese ist aber in Deutschland nicht zugelassen.

In der ursprünglichen Zielpopulation (Patienten, die für eine cisplatinhaltige Therapie als nicht geeignet angesehen werden) standen zum Zeitpunkt der ersten Dossiereinreichung formal als zugelassene Wirkstoffe nur Methotrexat und Doxorubicin als Monotherapeutika oder in cisplatinfreien Kombinationen zur Verfügung. Zu diesen Wirkstoffen gibt es allerdings keine verwertbare Evidenz, sodass diese Form der Anwendung im Versorgungsalltag keine Rolle spielt und als zVT für Atezolizumab (Tecentriq®) im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Frage kommt.

In Leitlinien und Übersichtsarbeiten wird betont, dass Patienten, die sich für eine cisplatinhaltige Chemotherapie aufgrund von Einschränkungen ihrer Nierenfunktion und/oder ihres Allgemeinzustands nicht eignen,

- a) eine aktive Therapie erhalten sollten, da diese das Überleben gegenüber bester unterstützender Pflege (Best Supportive Care, BSC) signifikant verlängert [6-8] und
- b) dass für diese Therapiesituation die Kombination Carbo/Gem in aller Regel Therapie der Wahl ist [6-23].

Seit der Zulassung von Pembrolizumab [24] steht prinzipiell eine zugelassene Alternative zur Verfügung, und die Behandlung mit Atezolizumab bzw. Pembrolizumab ist als Alternative zu Carboplatin und Gemcitabin auch bereits in diverse Leitlinien aufgenommen worden [23, 25, 26]. Die Zulassung von Pembrolizumab beruht auf einer einarmigen Phase II-Studie [27], und der Gemeinsame Bundesausschuss hat dem Wirkstoff mit Beschluss vom 16.3.2018 [28] keinen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin/Gemcitabin zuerkannt.

Für Carbo/Gem liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine randomisierte Phase II/III-Studie (EORTC 30986) [32] vor. Es wird in der deutschen S3-Leitlinie klar empfohlen [12]. Im Gegensatz zu Patienten unter BSC (Gesamtüberleben ca. 3-6 Monate [6, 29, 30]) zeigt sich bei mit Carbo/Gem behandelten Patienten ein klinisch relevanter und signifikanter Überlebensvorteil mit einer medianen Überlebenszeit von 10-14 Monaten [8, 30]. Vor diesem Hintergrund kommt BSC als zVT für Atezolizumab im hier vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Frage, was sich auch in der Empfehlung des G-BA zur zVT widerspiegelt. Die Kombination von Carbo/Gem stellt daher für die Zielpopulation die bestverfügbare Evidenz dar. Der G-BA selbst hat Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin als mögliche zVT vorgeschlagen [2, 3]: „Die Kombinationstherapie mit Carboplatin und Gemcitabin (CarboGem) ist im geplanten Anwendungsgebiet nicht zugelassen, wird allerdings in Leitlinien insbesondere für Patienten empfohlen, die aufgrund von Nierenfunktionsstörungen nicht mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie behandelt werden können und ist nach Kenntnis des G-BA auch im Rahmen der GKV-Versorgung ein gängiges Vorgehen“ [2]. Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet „eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt [4]. „Die Geschäftsstelle erläutert, dass diese offene Formulierung sowohl die limitierte Evidenzgrundlage, als auch die in der GKV-Versorgung bestehende Diskrepanz von zugelassenen und verwendeten Arzneimitteln widerspiegelt. Der G-BA erwägt diesbezüglich auch die Einbeziehung der Off-Label-Expertengruppe. Die Geschäftsstelle empfiehlt, im Dossier die besondere Versorgungssituation von Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind, darzustellen und die Anwendung von CarboGem in diesem Patientenkollektiv kritisch zu diskutieren“ [2].

Die Nennung der „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ als zVT ohne konkrete Angabe der Wirkstoffe ist dabei aus Sicht der Roche Pharma AG der fehlenden Zulassung von Carbo/Gem geschuldet [4].

Die seitens Roche gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA in der ersten Nutzenbewertung von Atezolizumab (Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht in Frage kommen) unabhängig von der PD-L1-Expression akzeptiert. In den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 16.3.2018 führt der G-BA dazu aus [31]: „Vor dem Hintergrund der bereits oben beschriebenen besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin und Gemcitabin grundsätzlich zu berücksichtigen.“

Die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten, bei denen die Immunzellen im Tumor-Mikromilieu PD-L1 exprimieren, hat auf diese Abwägung keinen Einfluss. Der Wirkmechanismus der Kombinations-Chemotherapie von Carboplatin und Gemcitabin besteht in einer Blockierung der DNA-Synthese sowie einer Hemmung der Telomeraseaktivität, was im Zusammenspiel zum Anschalten des programmierten Zelltods (Apoptose) führt (s. Modul 2 des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung). Es gibt keinerlei biologisch plausible Hinweise darauf, dass dieser direkt zytotoxische Mechanismus, der alle Körperzellen in Abhängigkeit von ihrer Teilungsrate betrifft, von der Expression des Liganden PD-L1 auf den Immunzellen im Tumormikromilieu beeinflusst werden könnte. Eine ausführliche Recherche nach einschlägiger Literatur bestätigt entsprechend die Tatsache, dass die Chemotherapie zwar einen Einfluss auf die PD-L1-Expression ausüben kann [32-35], ergibt aber keinerlei Hinweise auf einen umgekehrten Zusammenhang.

Unter Berücksichtigung der oben erläuterten Evidenzlage ist damit die Kombinationstherapie von Carbo/Gem als zVT für die genannte Zielpopulation anzusehen, da sie unter Anlegung rationaler Entscheidungskriterien und aktueller Leitlinienempfehlungen regelhaft der „Maßgabe des Arztes“ entspricht.

### **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 Festlegung der zVT durch den G-BA – „Eine patientenindividuelle Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ [2, 31] – 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 Erstlinien-Chemotherapie des UC bei Patienten, die für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind, 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 Pharma AG. Fachinformation Tecentriq®. Stand: Juli 2018. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 10.10.2018]. 2018

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-129. Atezolizumab zur Behandlung des Blasenkarzinoms. 01.12.2015. [Aufgerufen 2015]

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-078 Atezolizumab zur Behandlung des Blasenkarzinoms. 26.08.2016. [Aufgerufen 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. 21.08.2017. [Aufgerufen 2017]

5. Fresenius Kabi. Fachinformation Gemcitabin Kabi®. Stand: Januar 2015. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 14.11.2018]. 2015

6. Bellmunt, J., Guix, M. New agents for bladder cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010; 21 Suppl 7: vii56-8.

7. Sio, T. T., Ko, J., Gudena, V. K., Verma, N., Chaudhary, U. B. Chemotherapeutic and targeted biological agents for metastatic bladder cancer: a comprehensive review. *Int J Urol* 2014; 21(7): 630-7.

8. Yates, D. R., Roupert, M. Comparing how significantly the pharmacological treatment of genitourinary cancer in a non-curative setting affects endpoints of survival or response. *World J Urol* 2013; 31(1): 117-25.

9. Alberta Health Services. Muscle invasive and locally advanced/metastatic bladder cancer. Clinical Practice Guideline GU-002 version 5. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu002-bladder.pdf>, [Aufgerufen am: 14.11.2018]. 2013

10. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014; 25 Suppl 3: iii40-8.
11. Carballido, E. M., Rosenberg, J. E. Optimal treatment for metastatic bladder cancer. *Curr Oncol Rep* 2014; 16(9): 404.
12. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom der DKG e.V. (IABC). 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: 14.11.2018]. 2016
13. Galsky, M. D., Chen, G. J., Oh, W. K., Bellmunt, J., Roth, B. J. et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2012; 23(2): 406-10.
14. Mitsui, Y., Yasumoto, H., Arichi, N., Honda, S., Shiina, H. et al. Current chemotherapeutic strategies against bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 2012; 44(2): 431-41.
15. 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.
16. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Bladder cancer: diagnosis and management. NICE guideline. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng2/resources/bladder-cancer-diagnosis-and-management-of-bladder-cancer-51036766405>, [Aufgerufen am: 14.11.2018]. 2015
17. Pliarchopoulou, K., Laschos, K., Pectasides, D. Current chemotherapeutic options for the treatment of advanced bladder cancer: a review. *Urol Oncol* 2013; 31(3): 294-302.
18. Racioppi, M., D'Agostino, D., Totaro, A., Pinto, F., Sacco, E. et al. Value of current chemotherapy and surgery in advanced and metastatic bladder cancer. *Urol Int* 2012; 88(3): 249-58.

19. Shelley, M., Cleves, A., Wilt, T. J., Mason, M. Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(4): CD008976.
20. Shelley, M. D., Cleves, A., Wilt, T. J., Mason, M. D. Gemcitabine chemotherapy for the treatment of metastatic bladder carcinoma. *BJU international* 2011; 108(2): 168-79.
21. Sternberg, C. N., Bellmunt, J., Sonpavde, G., Siefker-Radtke, A. O., Stadler, W. M. et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. *Eur Urol* 2013; 63(1): 58-66.
22. Witjes, A. J., 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.
23. NCCN. Bladder cancer - Version 5.2018. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf), [Aufgerufen am: 07.11.2018]. 2018
24. MSD. Fachinformation Keytruda®. Stand 09/2018. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 10.10.2018]. 2018
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@view/html/index.html>, [Aufgerufen am: 14.11.2018]. 2017
26. EAU Guidelines Office European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. URL: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>, [Aufgerufen am: 07.11.2018]. 2018
27. Balar, A. V., Castellano, D., O'Donnell, P. H., Grivas, P., Vuky, J. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet. Oncology* 2017; 18(11): 1483-1492.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-311\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_BAnz.pdf), [Aufgerufen am: 15.11.2018]. 2018
29. Hussain, S. A., James, N. D. The systemic treatment of advanced and metastatic bladder cancer. *The Lancet. Oncology* 2003; 4(8): 489-97.
30. Bellmunt, J., de Wit, R., Albiol, S., Tabernero, J., Albanell, J. et al. New drugs and new approaches in metastatic bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47(2): 195-206.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Atezolizumab (Urothelkarzinom). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4877/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-314\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4877/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_TrG.pdf), [Aufgerufen am: 15.11.2018]. 2018
32. Leduc, C., Adam, J., Louvet, E., Sourisseau, T., Dorvault, N. et al. TPF induction chemotherapy increases PD-L1 expression in tumour cells and immune cells in head and neck squamous cell carcinoma. *ESMO open* 2018; 3(1): e000257.
33. Lim, S. H., Hong, M., Ahn, S., Choi, Y. L., Kim, K. M. et al. Changes in tumour expression of programmed death-ligand 1 after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in patients with squamous oesophageal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2016; 52: 1-9.
34. Rojko, L., Reiniger, L., Teglasi, V., Fabian, K., Pipek, O. et al. Chemotherapy treatment is associated with altered PD-L1 expression in lung cancer patients. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2018; 144(7): 1219-1226.
35. Song, Z., Yu, X., Zhang, Y. Altered expression of programmed death-ligand 1 after neoadjuvant chemotherapy in patients with lung squamous cell carcinoma. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2016; 99: 166-71.

## 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).

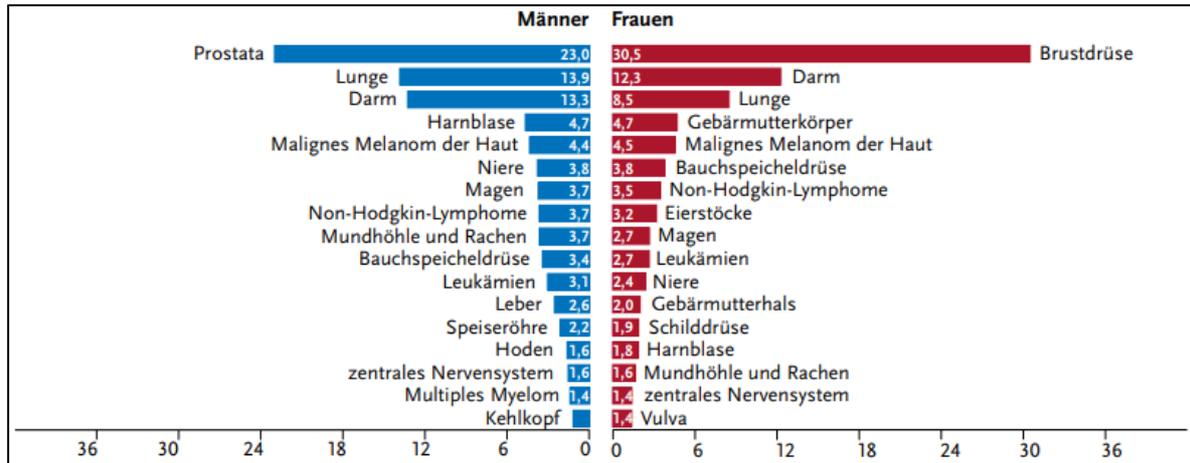


Abbildung 3-1: Prozentuale Verteilung der häufigsten Tumorlokalisationen auf alle Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 [3]

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.

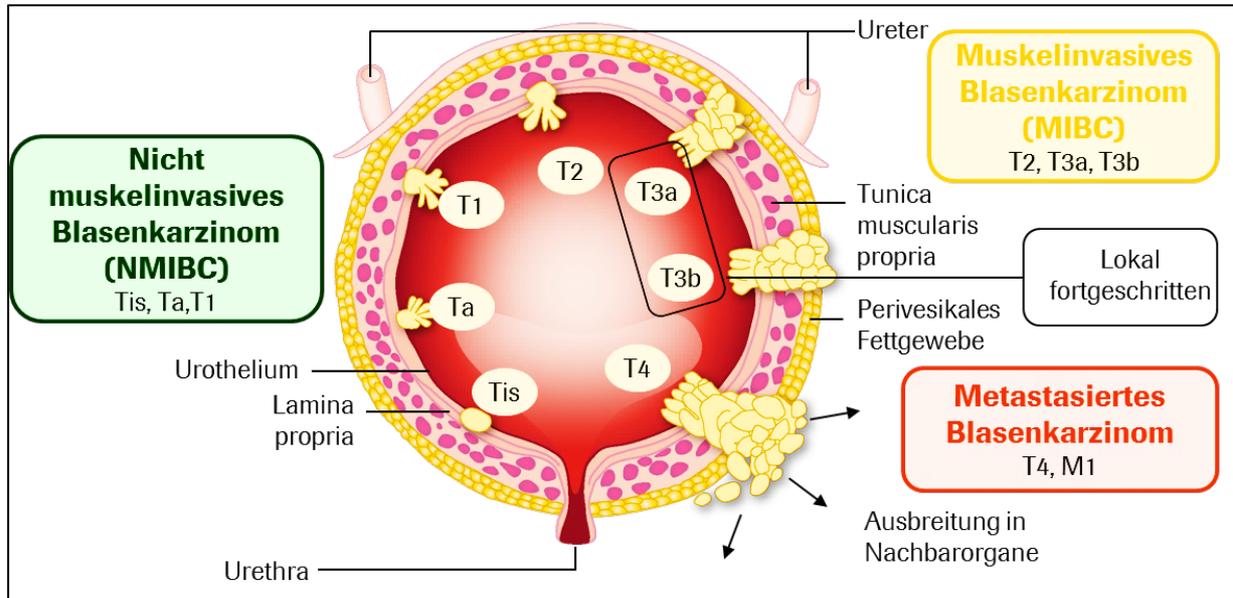


Abbildung 3-2: Subtypen des Blasenkarzinoms (Eigene Abbildung)

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).

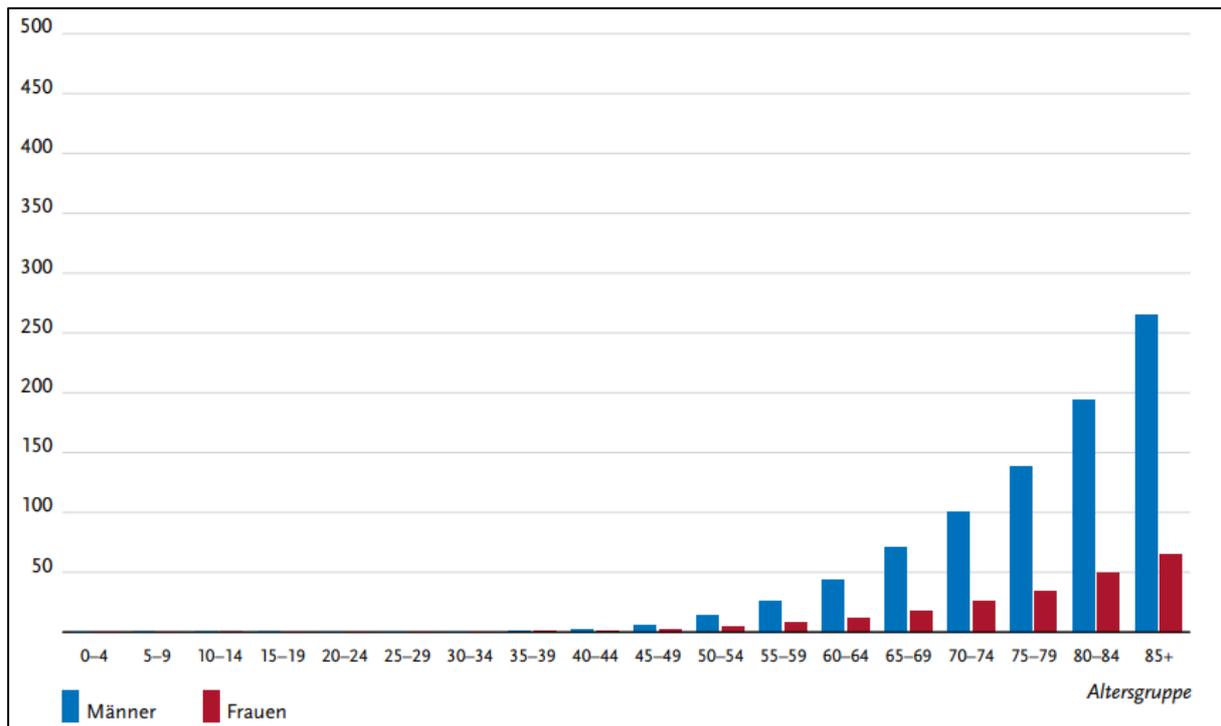


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate des Harnblasenkarzinoms (ICD-10-GM C67) in Deutschland 2013-2014 pro 100.000 Personen in Abhängigkeit vom Geschlecht [3]

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<sup>®</sup>, BTA Stat<sup>®</sup>/BTA TRAK<sup>®</sup>, UBC<sup>®</sup>) 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 Blasentumor-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], **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** und Tabelle 3-2).

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

<b>Klassifikation</b>	<b>Tumor</b>
<b><i>T</i></b>	<b><i>Primärtumor</i></b>
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
<b><i>N</i></b>	<b><i>Regionale Lymphknoten</i></b>
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
<b><i>M</i></b>	<b><i>Fernmetastasen</i></b>
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 nennt das

Tumorregister München eine 5-Jahres-Überlebensrate von 15,3% bei einem Primärtumor der Harnblase [26].

### **Zielpopulation**

Die Zielpopulation für eine Erstlinienbehandlung mit Atezolizumab sind Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten UC des UICC-Stadiums IV (s. Tabelle 3-2, Seite 24), die nicht chemotherapeutisch vorbehandelt sind, sich nicht für eine cisplatinhaltige Therapie eignen und deren Tumore auf  $\geq 5\%$  der Immunzellen im Mikromilieu den Programmed Death Liganden 1 (PD-L1) exprimieren (entspricht IC2/3).

### ***Erstlinientherapie***

Eine Erstlinientherapie liegt grundsätzlich dann vor, wenn ein Patient mit einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten UC erstmalig eine systemische Chemotherapie erhält. Darüber hinaus wird bei Patienten, die bereits eine Chemotherapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting erhalten haben, nach einem therapiefreien Intervall von mindestens 12 Monaten die aktuelle Behandlung als Erstlinientherapie angesehen. Bei einem Progress der Erkrankung innerhalb eines Intervalls von 12 Monaten nach (neo-)adjuvanter Therapie (früher Progress) ist davon auszugehen, dass vor der als (neo-)adjuvant intendierten Behandlung bereits eine Mikrometastasierung und/oder okkulte R1-Resektion vorgelegen hatte. Diese Therapie ist daher retrospektiv als Erstlinienbehandlung im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Setting anzusehen. Patienten werden dementsprechend nach einem frühen Progress der Zweitlinienbehandlung zugeordnet und fallen nicht unter die Definition der Zielpopulation von Atezolizumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet. Diese Vorgehensweise entspricht der gut dokumentierten Evidenz etwa zur Cisplatin-Rechallenge nach (neo-)adjuvanter Cisplatintherapie [27, 28] und wurde vom IQWiG in anderen Verfahren zur Abgrenzung von Erst- und Zweitlinienbehandlung akzeptiert [29].

Bei nur etwa 4% aller Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen/metastasierten UC wird dieses im Rahmen der Erstdiagnose festgestellt. Bei allen übrigen Patienten handelt es sich um eine Progression aus früheren Krankheitsstadien, d.h. sie sind in der Regel – z. B. intravesikal, operativ und/oder (neo-)adjuvant chemotherapeutisch – vorbehandelt [30]; definitionsgemäß darf für eine Erstlinienbehandlung allerdings noch keine Chemotherapie im palliativen Setting durchgeführt worden sein.

### ***Nicht-Eignung für die cisplatinhaltige Chemotherapie***

Laut internationalem Expertenkonsensus sind Patienten für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist [31]:

- WHO- oder ECOG-Performance Status (PS) von  $\geq 2$  oder Karnofsky-PS 60-70%

- Kreatininclearance (gerechnet oder gemessen) <60 ml/min
- Hörverlust in der Audiometrie, Grad 2 oder höher (nach CTCAE Version 4)
- Periphere Neuropathie, Grad 2 oder höher (nach CTCAE Version 4)
- NYHA-Klasse III-Herzinsuffizienz

Ein substanzieller Teil der Patienten mit einem UC ist nach den Konsensuskriterien somit nicht für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet; allein aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion trifft dies (in Abhängigkeit von der Berechnungsformel für die Kreatininclearance) auf bis zu 56% der Patienten in der gesamten Erstlinie zu [32]; genauere Analysen zum Umfang der Zielpopulation finden sich in den Abschnitten 3.2.3 (Seite 38ff) und 3.2.4 (Seite 56 ff).

### ***PD-L1-Expression***

Der Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) ist ein vielversprechendes Target für die Tumorthherapie, und seine Rolle als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen von Tumoren auf die Checkpoint-Blockade mit anti-PD-1- bzw. -PD-L1-Antikörpern wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. PD-L1 ist ein sogenannter Immun-Checkpoint, der die Funktion zytotoxischer T-Lymphozyten durch Bindung und Neutralisierung des Programmed Cell Death-Proteins 1 (PD-1) und des Proteins B7.1 auf der Oberfläche dieser und anderer Immunzellen unterbindet (siehe auch Modul2 zu Atezolizumab des vorliegenden Dossiers 2018). Aufgrund der zentralen Funktion der T-Lymphozyten für die Elimination von Tumorzellen stellt die PD-L1-Expression im Tumor-Mikromilieu einen wichtigen evasiven Mechanismus dar, mit dem sich der Tumor der körpereigenen Immunabwehr entzieht [33].

Eine Expression von PD-L1 wurde für zahlreiche Tumortypen beschrieben, darunter auch das UC [34, 35]. Mit dem immunhistochemischen (IHC) Ventana-PD-L1-Assay, bei dem mit dem Antikörper SP142 gefärbt wird, wurde in dieser Entität sowohl auf den Tumorzellen (tumor cells, TC) als auch auf den Immunzellen (immune cells, IC) im Mikromilieu eine Expression von PD-L1 gezeigt [34-36]. Dabei zeigte sich, dass bei fast allen Patienten, die eine Expression auf den Tumorzellen aufwiesen, diese auch auf den Immunzellen nachweisbar war [37].

Der Zusammenhang zwischen der PD-L1-Expression und der Wirksamkeit einer Checkpoint-Blockade ist in den bis dato publizierten Untersuchungen sehr heterogen, und teilweise liefern Untersuchungen in der gleichen Tumorentität mit dem gleichen Assay widersprüchliche Resultate. So hatte der Nachweis von PD-L1 auf Immunzellen im Tumor-Mikromilieu in der Phase I-Studie mit Atezolizumab einen deutlichen Einfluss auf die Ansprechrate: Während nur 8% der Patienten ohne PD-L1-Expression (IC0 entspr. <1% der IC) ein objektives Tumoransprechen zeigten, lag der entsprechende Anteil bei IC1 (1 bis<5%) bei 13%, IC2 (5 bis<10%) bei 40% und bei IC3 ( $\geq 10\%$ ) lag das Tumoransprechen bei 50% [35]. Diese Beobachtung ließ sich bereits in der Phase II nur noch teilweise reproduzieren: Während das Ansprechen auf die Zweitlinientherapie nach platinhaltiger Vorbehandlung eine Abhängigkeit

von der PD-L1-Expression zeigte (IC0 8%, IC1 10% und IC2/3 26% bei Independent Review) [36], fand sich bei der Erstlinienbehandlung von Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet waren, nur ein schwacher Zusammenhang (IC0 21%, IC1 21% und IC2/3 28% [38, 39]).

Auch bei Verwendung anderer diagnostischer und therapeutischer Antikörper beim UC sind die Resultate ausgesprochen heterogen. So fand sich für den anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab eine deutliche prädiktive Eigenschaft der PD-L1-Expression: Bei Patienten, deren Tumore eine Expression auf  $\geq 25\%$  der Tumor- oder Immunzellen aufwiesen (Ventana SP263), lag die objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) bei 31%, bei Patienten, bei denen die Expression unterhalb dieser Schwelle lag, zeigte sich überhaupt kein Ansprechen [40]. Auf der anderen Seite zeigte die mit dem Dako PD-L1 IHC-Assay 28-8 bestimmte PD-L1-Expression keinen Zusammenhang mit dem Ansprechen metastasierter Urothelkarzinome auf den anti-PD-1-Antikörper Nivolumab [41]. Für den anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab wiederum wurde ein Zusammenhang des Ansprechens mit der PD-L1-Expression auf Tumor- oder Immunzellen gezeigt: Bei einem kombinierten Score der Expression auf Immun- bzw. Tumorzellen (combined positive score, CPS) von  $\geq 10\%$  lag die ORR bei 39%, bei einem CPS von 1-10% bei 20% und bei einem CPS  $< 1\%$  lag die ORR bei 11% [42].

Zurzeit sind vier Testsysteme im wissenschaftlichen und/oder klinischen Einsatz als sogenannte Companion Diagnostics (obligate Voraussetzung für den Einsatz im Rahmen der FDA-Zulassung) oder komplementäre Diagnostika (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-3: PD-L1-Test-Assays, die zurzeit in klinischen Studien bzw. in der diagnostischen Praxis eingesetzt werden

Wirkstoff (Hersteller)	Atezolizumab (Roche)	Nivolumab (BMS)	Pembrolizumab (MSD)	Avelumab (Merck)	Durvalumab (AZ/MedImmune)
<b>PD-L1-ICH-Assay</b>	Ventana SP142	Dako 28-8	Dako 22C3	Dako 73-10	Ventana SP263
<b>Bewertete(r) Zelltyp(en)</b>	Immunzellen (IC)	Tumorzellen (TC)	TC/IC	TC	TC/IC
<b>Cut-off-Werte in Studien zum UC</b>	IC $\geq 10\%$ ; IC $\geq 5\%$ ; IC $\geq 1\%$	TC $\geq 1\%$	$\geq 1\%$ or $\geq 10\%$ TC oder IC (CPS)	TC $\geq 1\%$ oder $\geq 25\%$	TC $\geq 25\%$
<b>Referenz</b>	[36, 38, 39]	[41]	[42]	[43]	[40]

Aufgrund der voneinander unabhängigen Entwicklung dieser Assays und den Unterschieden in Bezug auf die verwendeten Antikörper und die Zellpopulation(en), auf denen die PD-L1-Expression bestimmt wird, sind die Ergebnisse zwischen den einzelnen Assays nicht übertragbar, und es wurden diskordante Befunde bei bis zu der Hälfte von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) beschrieben [44, 45]. Damit gibt es Patienten, die mit unterschiedlichen Tests im Hinblick auf die PD-L1-Expression unterschiedlich bewertet werden [42, 44].

Für das Urothelkarzinom wurde die Übereinstimmung der vier verfügbaren Testsysteme erstmals in der sogenannten PLACU-Studie [46] untersucht. Dabei zeigte sich grundsätzlich für den SP142-Antikörper eine schwächere Färbung der Tumorzellen; insgesamt stimmten die Färbeargebnisse auf den Immunzellen relativ gut überein; auch hier gab es allerdings Abweichungen, sodass eine Translation von Testergebnissen zwischen den Assays nicht möglich ist.

Insofern lassen sich Angaben zur Häufigkeit der PD-L1-positiven Tumoren jeweils nur in Bezug auf ein bestimmtes Testsystem machen. Bei der SP142-Testung des Urothelkarzinoms fanden sich in den bisher publizierten Studien folgende Anteile PD-L1-positiver Tumore:

- Phase I, überwiegend vorbehandelte Patienten [35]: **27%**
- Phase II:
  - Patienten ohne systemische Vorbehandlung [38]: **27%**
  - Patienten nach Platin-basierter Vortherapie [36]: **32%**
- Phase III, Patienten nach Platin-basierter Vortherapie [47]: **25%**

Eine zuverlässige Schätzung der Häufigkeit von PD-L1-positiven bzw. –stark-positiven Tumoren über die unterschiedlichen Assays und Grenzwerte hinweg ist zurzeit nicht möglich. Zur Expression gemäß der geänderten Zulassung von Atezolizumab in der Erstlinienbehandlung des UC bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten (IC2/3 bzw. PD-L1-Expression  $\geq 5\%$ ) liegen ausschließlich Daten aus der Phase II-Studie IMvigor210 (27%) vor. Für das vorliegende Dossier werden diese Daten als Grundlage der Bestimmung der Größe der Zielpopulation verwendet.

### 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 in der Indikation wider. 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 Blasentumor-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 palliative Behandlung hat das Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten beziehungsweise zu verbessern [10, 11, 48-51].

#### *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, 48]. 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 [52, 53].

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 [54, 55]. 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 [54], 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, 48, 56-58]. 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 jene mit Carboplatin. Daher sollte bei Patienten, die für Cisplatin in Frage kommen, immer die Therapie mit cisplatinhaltigen Schemata bevorzugt werden [10, 59-61].

Ein relevanter Anteil der Patienten ist jedoch nicht für eine cisplatinhaltige Therapie geeignet. Dies ist wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben 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 [32]. Insgesamt kommen präoperativ bereits 63% der über 70-jährigen Patienten wegen einer Niereninsuffizienz nicht für die cisplatinhaltige Therapie in Frage [32]. Unter Berücksichtigung weiterer Ausschlussgründe wie reduzierter Allgemeinzustand, Herzinsuffizienz, Neuropathie und/oder Hörverlust (s. [31]) könnte dieser Anteil noch höher sein (s. dazu Abschnitt 3.2.3 [Seite 38ff] und 3.2.4 [Seite 56 ff]). Führender Ausschlussgrund für eine cisplatinhaltige Therapie ist daher auch in den meisten einschlägigen Studien die eingeschränkte Nierenfunktion [60, 62-65].

Die limitierte Anwendbarkeit von Cisplatin bei eingeschränkter Nierenfunktion hat mehrere Gründe [66-68]:

- Cisplatin selbst wirkt nephrotoxisch.
- Ohne ausreichende Nierenclearance verbleiben toxische Cisplatinmetabolite lange im Organismus und gefährden nicht nur die Nierentubuli, sondern auch weitere sensitive Organe wie Herz, Lunge, Nervensystem und Knochenmark.
- Um diese toxischen Effekte des Cisplatins abzumildern, muss dem Patienten viel Flüssigkeit zugeführt werden, die die Ausscheidungskapazität der Niere zusätzlich belastet.

Aus diesen Gründen ist Cisplatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – in Abhängigkeit von deren Grad – nur begrenzt einsetzbar [10, 11, 48]. Die S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) nennen als Kontraindikation für Cisplatin eine Kreatininclearance <40 ml/min und empfehlen bei einer Kreatininclearance von 40-60 ml/min eine strenge Indikationsstellung für eine Cisplatinbehandlung mit aufgeteilten Dosen bei Patienten, die sich in einem guten ECOG-Performance-Status (PS 0-1) befinden und keine weiteren Komorbiditäten aufweisen [10]. Galsky et al. (2011) empfehlen in einem Konsensuspapier eine feste Grenze der Kreatininclearance von 60 ml/min für die Indikationsstellung für oder gegen eine cisplatinhaltige Behandlung [31].

### ***Therapien bei Nichteignung für Cisplatin***

Aus den oben genannten Gründen kann weniger als die Hälfte der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten UC mit einer cisplatinhaltigen Therapie behandelt

werden [32]. Als Alternative wurden für Patienten, die nicht für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet sind, weniger toxische Kombinationstherapien und einige Monotherapien klinisch untersucht.

Die beste Evidenz liegt dabei für das nicht zugelassene Kombinationsschema Carbo/Gem vor. In der EORTC Phase II/III-Studie 30986 von De Santis et al. (2009, 2012) wurden 175 chemotherapienaive Patienten mit fortgeschrittenem UC, für die Kontraindikationen gegenüber Cisplatin bestanden, randomisiert zwei unterschiedlichen carboplatinhaltigen Kombinationstherapien zugewiesen [62, 69]. In der Gruppe Carbo/Gem war im Vergleich zur Gruppe M-CAVI (Methotrexat + Carboplatin + Vinblastin) die Gesamtansprechrates höher (42% vs. 30%) und die Häufigkeit schwerer akuter toxischer Reaktionen geringer (13,6% vs. 23%) [69]. Bezüglich der Gesamtüberlebenszeit (Carbo/Gem: 9,3 Monate, M-CAVI: 8,1 Monate) und dem progressionsfreien Überleben (Carbo/Gem: 5,8 Monate, M-CAVI: 4,2 Monate) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen [62]. Darüber hinaus nahm bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand beziehungsweise relevanten Komorbiditäten in beiden Therapiearmen die Wirksamkeit ab, insbesondere wenn mehrere Risikokriterien gleichzeitig erfüllt waren. Sowohl Patienten mit einem PS 2 und einer glomerulären Filtrationsrate <60 ml/min als auch Patienten mit einem Karnofsky-PS von unter 80% (hier umgerechnet aus ECOG-PS 2) und viszerale Metastasen (Risikogruppe 2 nach Bajorin [70]) zeigten nur noch geringe Ansprechrates von 26% beziehungsweise 20%, bei gleichzeitig zunehmender Toxizität der Behandlung [69]. Diese Ergebnisse wurden im weiteren Verlauf der Studie bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 4,5 Jahren bestätigt [62]. Auch eine Reihe kleinerer Phase II-Studien gelangte zu vergleichbaren Resultaten bezüglich der Behandlung mit Carbo/Gem [60, 63, 71-73].

Als Alternativen zu Carbo/Gem wurden z.B. Kombinationstherapien von Carboplatin mit Taxanen [74] sowie platinfreie Schemata erprobt [75-80]. Mangels ausreichender Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit werden diese in Leitlinien aber generell nicht empfohlen [10, 11, 48].

Zur Verwendung von Monotherapien lässt sich aufgrund der mangelnden Evidenz durch randomisierte Vergleichsstudien keine Empfehlung für oder gegen eine einzelne Substanz ableiten; ein Einsatz der zugelassenen Wirkstoffe Doxorubicin und Methotrexat wird durch die vorliegende Evidenz nicht gestützt [81, 82]. Auch bezüglich der Frage nach der idealen oder nötigen Anzahl von Therapiezyklen bei Patienten, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind, lässt die vorliegende Evidenz keine Empfehlung zu [10].

Seit der Zulassung von Atezolizumab [83] und Pembrolizumab [84] – für die Erstlinien-Behandlung des UC bei Patienten ohne Berücksichtigung des PD-L1-Expressionsstatus – stehen mittlerweile zugelassene Alternativen zur Verfügung, und die Behandlung mit Atezolizumab bzw. Pembrolizumab ist als Alternative zu Carboplatin und Gemcitabin auch bereits in einigen Leitlinien aufgenommen worden [11, 85]. Derzeit liegt für beide Arzneimittel als Evidenz jeweils eine einarmige Phase II-Studie vor [38, 42], die Ergebnisse der laufenden Phase III-Studien IMvigor130 (NCT02807636) sowie KEYNOTE-361 (NCT02853305) sind noch nicht verfügbar.

Zusammengefasst existiert für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen/metastasierten UC bei Patienten, die sich nicht für eine cisplatinhaltige Therapie eignen, keine zugelassene Standardtherapie. Laut Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie „sollten“ Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und einen guten ECOG-Performance Status (0-1) haben, mit Carbo/Gem behandelt werden (Empfehlungsgrad B, Evidenzlevel 1+). Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und einen ECOG-Performance Status  $\geq 2$  haben, „können“ – neben der genannten Kombinationsbehandlung mit Carbo/Gem – auch mit einer Monochemotherapie behandelt werden (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 1+). Insgesamt liegt für die Kombinationstherapie mit Carbo/Gem somit die bestverfügbare Evidenz vor.

### **Therapeutische Ziele für die Behandlung von Patienten, die für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind**

#### ***Verlängerung der Überlebenszeit***

Insgesamt sind die Chancen auf ein Langzeitüberleben in der Zielpopulation sehr gering. Obwohl ein nicht unerheblicher Anteil von etwa 30-60% [59, 64, 72, 73, 86-88] der Patienten auf die carboplatinhaltige Kombinationstherapie anspricht, kommt es meist innerhalb eines halben Jahres zur Progression, sodass die mediane Gesamtüberlebenszeit lediglich etwa 9-12 Monate beträgt [62, 74]. Daher ist das primäre Ziel künftiger Therapien die Verlängerung des Gesamtüberlebens.

#### ***Verbesserung der Verträglichkeit***

Gerade für 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. So sind etwa Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkungen gefürchtet und können zur Verweigerung der Chemotherapie bzw. zum Therapieabbruch führen. Den wichtigsten Risikofaktor hierfür stellt die Chemotherapie selbst dar: Beispielsweise wird das Risiko für Erbrechen für Carboplatin mit 30-90% und für Gemcitabin oder Paclitaxel mit 10-30% angegeben [89]. 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 [90, 91].

Als weitere relevante Nebenwirkungen können im Verlauf der Chemotherapie mit Carbo/Gem u. a. Diarrhoe (17,4% [71]), Konstipation (34,8% [71]) und Alopezie (31,7% [73], 17,6% [92]) auftreten.

Besonders für platinhaltige Chemotherapien ist die Myelodepression typisch, d.h. die Unterdrückung der Blutbildung im Knochenmark, die grundsätzlich alle Zellpopulationen betrifft und besonders für ältere Menschen relevante Risiken und Beeinträchtigungen mit sich bringt. Eine häufige Komplikation der myelosuppressiven Chemotherapie stellt die Anämie

dar, die sich in Benommenheit, Belastungsdyspnoe, Schwäche, Palpitationen, Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen und Depression manifestieren kann. Bei bis zu 100% der Patienten tritt eine Fatigue als Symptom der Anämie auf [93]. Unter Carbo/Gem im Anwendungsgebiet wurde die Häufigkeit schwerer Grad 3/4-Anämien mit 25,4-54,0% und die resultierende Transfusionshäufigkeit mit 13,3-68,2% angegeben [59, 71-73].

Weitere häufige hämatotoxische Nebenwirkungen der konventionellen Chemotherapie stellen Thrombozytopenien dar. Bei einem deutlichen Abfall der Thrombozytenzahl können massive Blutungen bis hin zur hämorrhagischen Diathese entstehen. In einer retrospektiven Auswertung von 254 Patienten mit soliden Tumoren und verschiedenen Chemotherapieregimen lag die Inzidenz für eine klinisch relevante chemotherapieinduzierte Thrombozytopenie bei 10,1% und das Risiko hierfür war bei Blasenkrebspatienten am höchsten (Odds ratio:13,7; 95% KI 2,89-64,7; p=0,001) [94].

Diese Ergebnisse deuten auf eine besondere Gefährdung für chemotherapeutisch behandelte Urothelkarzinompatienten hin. In den klinischen Studien zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC mit Carbo/Gem lag die Inzidenz von Grad 3/4-Thrombozytopenien bei 32-59% [59, 62, 71-73], was bei 8,1-45% der Patienten zu Thrombozytentransfusionen führte [59, 71-73].

Auch Neutropenien sind eine typische Begleiterscheinung platinhaltiger Chemotherapien und steigern das Risiko für eine Infektion oder Sepsis. Zu einer schweren Grad 3/4-Neutropenie kommt es bei bis zu ca. zwei Drittel der Patienten unter einer Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Urothelkarzinoms mit Carbo/Gem. Bis zu 12,5% der Patienten entwickeln eine febrile Neutropenie (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Häufigkeit der schweren Neutropenie und febrilen Neutropenie (Grad 3/4) bei der Erstlinienchemotherapie des UC mit Carbo/Gem

Autoren	Fallzahl	Grad 3/4 Neutropenie	Grad 3/4 Febrile Neutropenie
De Santis et al. 2012 [62]	118	62 (52,5%)	4 (3,2%)
De Santis et al. 2009 [69]	88	-	5 (5,7%)
Helke et al. 2006 [72]	30	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nogué-Aliguer et al. 2003 [73]	41	26 (63,4%)	3 (7,3%)
Bellmunt et al. 2001 [60]	16	9 (56,3%)	2 (12,5%)
Carles et al. 2000 [63]	17	-	-
Baitar et al. 2011 [71]	22	11 (50,0%)	-
Bamias et al. 2006 [86]	60	31 (51,7%)	7 (11,7%)
Dogliotti et al. 2007 [59]	55	25 (45,5%)	-
Linardou et al. 2004 [64]	56	15 (26,8%)	2 (3,6%)
Shannon et al. 2001 [88]	17	12 (70,6%)	-
Bamias et al. 2007 [65]	34	0 (0,0%)	-

Autoren	Fallzahl	Grad 3/4 Neutropenie	Grad 3/4 Febrile Neutropenie
Xu et al. 2007 [95]	41	15 (36,6%)	-

Die febrile Neutropenie ist mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität assoziiert [96, 97]. Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) kann man davon ausgehen, dass 20-30% der Patienten mit febriler Neutropenie eine schwere Sepsis und 5-10% einen septischen Schock entwickeln. Es ist wahrscheinlich, dass die zunehmende Zahl älterer Patienten mit intensiver Therapie zu einer Steigerung der Sepsisfrequenz führen wird [98].

Die Alopezie gehört zu den von Patienten am meisten gefürchteten Nebenwirkungen einer zytotoxischen oder zytostatischen Chemotherapie. Der Haarausfall wird nach Übelkeit und Erbrechen als am stärksten belastend empfunden [99], wobei die Hauptgründe in einer Beeinträchtigung des Selbstbewusstseins und der Wahrnehmung der Erkrankung durch Dritte (trotz Perücke) liegen [100]. Aufgrund der mit der Alopezie einhergehenden Beeinträchtigung der Lebensqualität [101] gibt es bereits seit den 1970er Jahren intensive Bestrebungen, diese durch präventive Maßnahmen wie Tourniquets, Kühlung der Kopfhaut oder Begleitmedikation zu unterbinden bzw. zu verringern [102, 103].

Als zweites bedeutendes Behandlungsziel für Patienten im Anwendungsbiet ist also insbesondere die Verbesserung der bis dato mit der Kombinationstherapie Carbo/Gem eingeschränkten Verträglichkeit zu nennen.

### ***Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität***

Neben der Verbesserung der Wirksamkeit und Verträglichkeit sollten künftige Therapien die gesundheitsbezogene Lebensqualität weiterhin erhalten oder sogar verbessern.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Carbo/Gem wurden nur in wenigen der vorliegenden Studien berichtet [62, 65, 73]. In allen Studien wurden sinkende Rücklaufquoten der Lebensqualitätsinstrumente beobachtet. Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Studien sehr konträr: Während Bamias et al. (2007) [65] von einer Verbesserung im Verlauf der Chemotherapie berichten, geben Nogué-Aliguer et al. (2003) [73] keine Veränderung an. In der EORTC-Studie von De Santis et al. (2012) [62] wurde lediglich konstatiert, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangs- und den Follow up-Auswertungen in den zwei Behandlungsarmen bestand, ohne diese Veränderung selbst zu beziffern.

### ***Krebsimmuntherapie***

Die Krebsimmuntherapie verfolgt für die Behandlung von Malignomen einen grundlegend anderen Ansatz als die Chemotherapie: Sie 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) [104, 105] 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, 106], 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 [107]. 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 [108, 109].

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 [110-113]. 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) [34, 35, 114].

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 [36, 38, 115, 116] deuteten darauf hin, dass die Krebsimmuntherapie beim UC die bislang sehr ungünstige Prognose der Patienten verbessern würde, und führten auch zur Zulassung der Antikörper in der Erst- und Zweitlinientherapie.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Atezolizumab**

Die derzeit verfügbaren therapeutischen Optionen für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit UC, die für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind, sind sowohl bezüglich ihrer Wirksamkeit als auch ihrer Verträglichkeit unbefriedigend und/oder nicht ausreichend evidenzbasiert. 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-Studie IMvigor210 besitzt Atezolizumab das Potenzial, beiden genannten Erfordernissen gerecht zu werden [38].

Diese Einschätzung teilt das amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Bereits unmittelbar nach der Zulassung durch die amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) wurde die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab (und Pembrolizumab) als neues therapeutisches Standardregime neben Carbo/Gem im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen [11].

Die vor der Zulassung vorliegende Evidenz war dabei offensichtlich auch für viele Ärzte ausreichend, um ihre Patienten mit Atezolizumab behandeln zu wollen, was den drängenden therapeutischen Bedarf unterstreicht. Dies fand 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 vom 23.01.2017 bis zur Zulassung aktiv war

(Registrierungsnummer CUP0006-1 - ML39742), bereits im ersten laufenden Monat 88 Patienten eingeschlossen wurden. Den Einschluss von Patienten bis zum letzten für die initiale Dossiererstellung erfassten Termin am 31.07.2017 zeigt Abbildung 3-4.

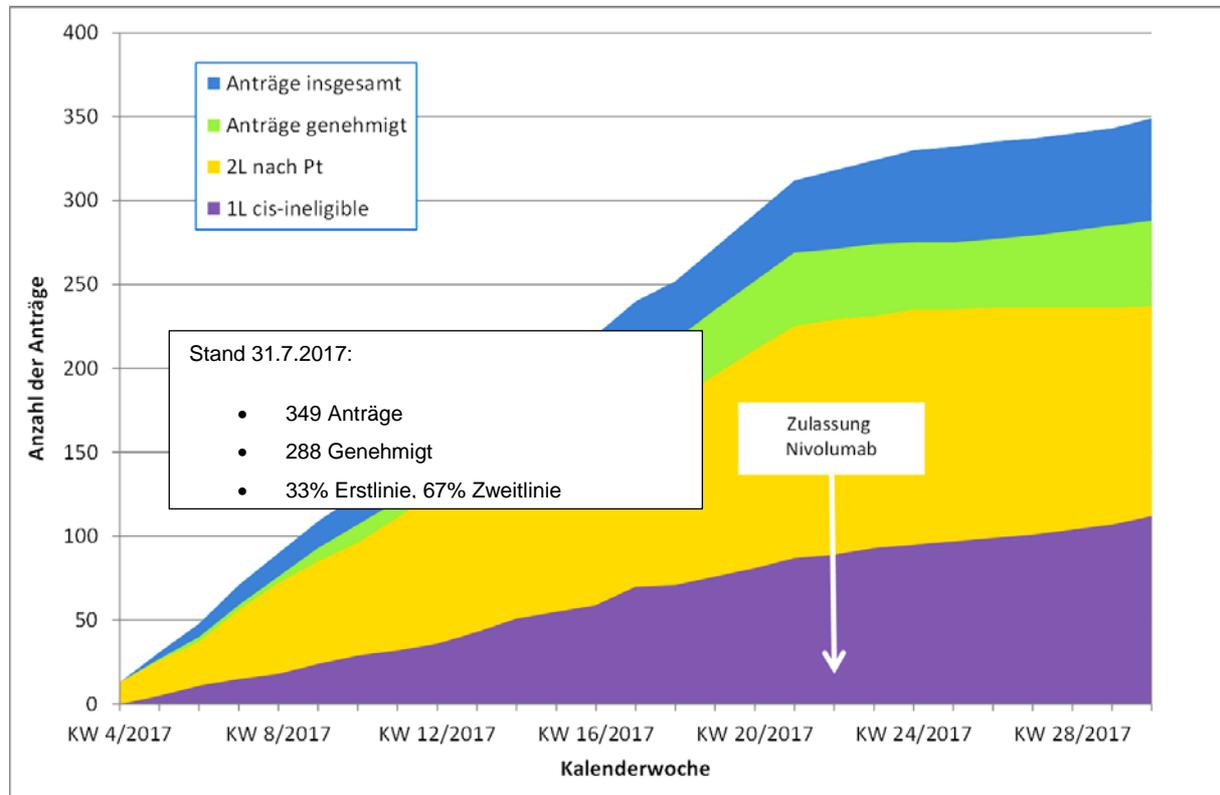


Abbildung 3-4: Einschluss von Patienten in das Atezolizumab-CUP von Januar bis Juli 2017

Am 17. April 2017 erteilte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA aufgrund der Ergebnisse der Phase II-Studie IMvigor210 [38] die beschleunigte Zulassung von Atezolizumab zur Behandlung des UC bei Patienten, die für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind [117]. 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 Zulassung von Atezolizumab und Pembrolizumab für die Erstlinientherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten durch die Europäische Kommission im September bzw. August 2017 aufgrund der einarmigen Phase-II-Studien IMvigor210 [38] und KEYNOTE-052 [118] unterstreicht diese Feststellung.

Aufgrund von Empfehlungen der Independent Data Monitoring Committees (IDMC) der zurzeit laufenden Phase III-Studien IMvigor130 sowie KEYNOTE-361 wurden zunächst die Studienprotokolle dahingehend verändert, dass in die Monotherapie-Arme der Studien nur noch Patienten eingeschlossen wurden, bei denen die Immunzellen bzw. das Tumorgewebe eine ausgeprägte PD-L1-Expression aufwiesen [119]. In der Studie IMvigor130 wurde ein Anteil von  $\geq 5\%$  der Immunzellen im Tumor-Mikromilieu gefordert, in KEYNOTE-361 mussten die Tumore einen ‚combined positive score‘ (CPS)  $>10\%$  aufweisen [120, 121].

Am 31. Mai 2018 empfahl das Committee for Human Medicinal Products (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) eine entsprechende Änderung der aktuell gültigen Zulassung von Atezolizumab [120] und Pembrolizumab [121] für die Erstlinientherapie des UC. Gemäß EMA-Pressemitteilung vom 01.06.2018 zeigten frühe Daten aus den beiden Studien (IMvigor130 sowie KEYNOTE-361) „reduced survival with Keytruda (pembrolizumab) and Tecentriq (atezolizumab) when used as first-line treatments for urothelial cancer (cancer of the bladder and urinary tract) in patients with low levels of a protein called PD-L1. The data indicate that Keytruda and Tecentriq may not work as well as chemotherapy medicines in this group of patients” [121]. Die Europäische Kommission folgte für Atezolizumab dem CHMP in ihrem Beschluss vom 02. Juli 2018.

Die Daten der Phase III-Studie IMvigor130 bleiben weiterhin verblindet [120]. Aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit der Daten der IMvigor130 basiert das vorliegende Dossier auf Daten der IMvigor210, Kohorte 1. OS-Daten aus der Phase III-Studie IMvigor130 werden voraussichtlich erst im Jahr 2020 oder 2021 verfügbar sein.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wird in der Erstlinientherapie eine differenziertere Bewertung des Nutzen-Risikoverhältnisses der Mono- bzw. Kombinations-Erstlinientherapie bei allen Patienten mit UC (auch solchen, die für eine Cisplatin-basierte Behandlung in Frage kommen) möglich sein. In der Zwischenzeit stellt die Monotherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit ausgeprägter PD-L1-Expression, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind, eine wertvolle Alternative zur Chemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin dar.

### 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), die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen“ [83].

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab im vorliegenden Dossier umfasst erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Urothelkarzinom (UC) (siehe Kapitel 3.2.1). Die Definition des „lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms“ wurde als UICC-Stadium IV (T4b/N0/M0, jedes T/N1-3/M0 oder jedes T/jedes N/M1) operationalisiert, um eine möglichst präzise Schätzung der Größe der Zielpopulation zu liefern. Die vom IQWiG in der Nutzenbewertung zum Dossier für die ursprüngliche Zulassung geäußerte Kritik an dieser Einschränkung in der Berechnung der Zielpopulation – und im Übrigen auch in den bibliografischen Recherchen, s. dort – basierte auf der Auffassung, dass „lokal fortgeschritten oder metastasiert“ auch Patienten im Stadium III und ggf. auch II mit einschließe (siehe S. 24 Nutzenbewertung 1L UC und S. 55 Nutzenbewertung 2L UC) [122, 123]. Diese Auffassung ist nicht sachgemäß, da Patienten im Stadium II/III grundsätzlich operabel sind und adjuvant bzw. neoadjuvant behandelt werden [10]. Patienten im Stadium II und III sind also nicht Teil des Anwendungsgebiets.

Dies wird durch die drei beispielhaft vom IQWiG angeführten Studien [124-126] bekräftigt: In den Studien waren jeweils Patienten mit verschiedenen Stadien eingeschlossen, das fortgeschrittenste davon war Stadium T4a NX M0 (=UICC-Stadium III, nicht metastasiert). In keiner der Studien waren Patienten im Stadium IV eingeschlossen, und alle genannten Studien beziehen sich auf die neo-adjuvante Behandlung. Somit ist keine dieser Studien im Anwendungsgebiet relevant.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Chemotherapie-naiv, d.h. sie haben im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting noch keine chemotherapeutische Behandlung erhalten und kommen dort für eine Erstlinientherapie in Frage. Eine chemotherapeutische Behandlung im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting kann dagegen stattgefunden haben, solange vor dem aktuellen Progress ein therapiefreies Intervall von 12 Monaten bestand. Patienten mit (neo)adjuvanter Chemotherapie und Progress innerhalb von

12 Monaten [27, 28] fallen dagegen direkt in die Zweitlinientherapie und sind von der Zielpopulation ausgeschlossen (siehe Kapitel 3.2.1). Ausgeschlossen sind basierend auf der Zulassung weiterhin Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als geeignet angesehen werden, und Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $< 5\%$  aufweisen.

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.

Unter dem Begriff Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma, UC) werden bösartige Neubildungen zusammengefasst, die vom Epithel der ableitenden Harnorgane (Urothel) ausgehen und verschiedene Lokalisationen umfassen. Im vorliegenden Kapitel werden die ICD-10-GM-Codes C65, C66, C67 und C68.0 zum UC zusammengefasst (Tabelle 3-5).

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

ICD-10-GM-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 2014 lebten in Deutschland 47.205 Personen (11.126 Frauen und 36.079 Männer), deren Diagnose eines invasiven Harnblasenkarzinoms 5 Jahre oder weniger zurücklag (Datenstand 29.11.2017) [127]. Da weder das ZfKD 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 Juni 2018 beim ZfKD angefragt. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen lieferte das ZfKD nur 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 2014 bei 6.400 Personen (2.466 Frauen und 3.934 Männer) (Datenstand 29.11.2017) [127, 128]

Zusammengefasst lebten damit im Kalenderjahr 2014 in Deutschland 53.605 Personen mit UC (13.592 Frauen und 40.013 Männer), deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurücklag (Datenstand 29.11.2017). Die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen 5-Jahres-Prävalenzen (Fallzahlen) im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2014 sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenzen (Fallzahlen) des UC im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2014, nach Geschlecht, Lokalisation und Altersgruppen. Quelle: ZfKD (Datenstand 29.11.2017) [127, 128]

Alterskategorie (Jahre)	UC Lokalisation	2014		
		Frauen	Männer	Gesamt
0 – 44	Harnblase C67	157	353	510
45 – 54		630	2.100	2.730
55 – 64		1.538	5.930	7.468
65 – 74		3.027	11.071	14.098
75 +		5.774	16.625	22.399
<b>Gesamt (0 - 75+)</b>		<b>11.126</b>	<b>36.079</b>	<b>47.205</b>
0 – 44	Nierenbecken C65 Harnleiter C66 Harnröhre C68.0	20	40	60
45 – 54		90	186	276
55 – 64		257	489	746
65 – 74		614	1.097	1.711
75 +		1.485	2.122	3.607
<b>Gesamt (0 - 75+)</b>		<b>2.466</b>	<b>3.934</b>	<b>6.400</b>
<b>Alle Altersgruppen und Lokalisationen</b>	UC C65, C66, C67 und C68.0	<b>13.592</b>	<b>40.013</b>	<b>53.605</b>

### Inzidenz des UC

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 ZfKD handelt es sich bei den Angaben zur Inzidenz um Vollzähligkeitsschätzungen für das gesamte Bundesgebiet mit einem geschätzten Erfassungsgrad von mindestens 90%. Im Jahr 2014 wurden beim ZfKD 15.852 Personen (4.174 Frauen und 11.678 Männer) gezählt, die an einem UC der Harnblase neu erkrankt waren. Weitere 1.353 Personen (595 Frauen und 758 Männer) waren an einem UC des Nierenbeckens, 697 Personen (236 Frauen und 461 Männer) an einem UC der Harnleiter und 162 Personen (46 Frauen und 116 Männer) an einem UC der Harnröhre erkrankt [128, 129]. Zusammengefasst waren damit im Kalenderjahr 2014 18.064 Personen (5.051 Frauen und 13.013 Männer) neu an einem UC erkrankt. Die lokalisationspezifischen Anteile am UC im Kalenderjahr 2014, 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 rund 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 2014. Quelle: ZfKD (Datenstand 11.06.2017) [128, 129]

Lokalisation	Inzidenz in 2014 (Fallzahlen)			Anteile		
	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen <sup>a</sup>	Männer <sup>a</sup>	Gesamt <sup>b</sup>
<b>C67 Harnblase</b>	4.174	11.678	15.852	26%	74%	88%
<b>C65 Nierenbecken</b>	595	758	1.353	44%	56%	7%
<b>C66 Harnleiter</b>	236	461	697	34%	66%	4%
<b>C68.0 Harnröhre</b>	46	116	162	28%	72%	1%
<b>UC (alle Lokalisationen)</b>	5.051	13.013	18.064	28%	72%	100%
<sup>a</sup> Bezogen auf die jeweilige Lokalisation						
<sup>b</sup> Frauen und Männer, bezogen auf das UC						

Die Datenbank des ZfKD lieferte auch die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000 Personen) des UC, nach Lokalisation, der Jahre 1999 bis 2014. Diese sind für das zuletzt verfügbare Kalenderjahr 2014 in Tabelle 3-8 dargestellt. Männer erkrankten etwa dreimal so häufig an einem UC der Harnblase. Nur bei der Lokalisation Harnblase stieg die Inzidenzrate der Männer deutlich auch noch nach dem 84. Lebensjahr.

Tabelle 3-8: Rohe geschlechts- und altersgruppenspezifische Inzidenzraten (je 100.000 Personen) des UC in Deutschland im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2014 nach Altersgruppe, Geschlecht und Lokalisation. Quelle: ZfKD (Datenstand 29.11.2017) [130]

Alter (Jahre) von - bis	Harnblase C67		Nierenbecken C65		Harnleiter C66		Harnröhre C68.0 <sup>a</sup>	
	w	m	w	m	w	m	w	m
0 - 4	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0
5 - 9	0	0	0	0	0	0		
10 - 14	0	0	0	0	0	0		
15 - 19	0,1	0	0	0	0	0		
20 - 24	0,1	0	0	0	0	0		
25 - 29	0,1	0,3	0	0	0	0		
30 - 34	0,2	0,2	0	0,2	0	0		
35 - 39	0,8	0,8	0,1	0,2	0	0		
40 - 44	0,7	2,6	0,1	0,2	0,2	0,1		
45 - 49	2,6	6,7	0,2	0,6	0,1	0,1	0,1	0,1
50 - 54	4,5	13,2	0,6	0,9	0,2	0,7		
55 - 59	8,1	24,6	1,1	1,9	0,3	0,8	0,1	0,3
60 - 64	10,9	42,5	2	2,8	0,9	1,8		
65 - 69	17,1	70,1	2,9	4,2	1	3,3	0,2	0,7
70 - 74	26,7	97,3	5,3	6,7	1,7	4,3		
75 - 79	34,3	137,3	5,5	8,7	2,6	5,1	0,5	1,9
80 - 84	45,4	186,1	7,4	12,2	2,2	8,6		
85 +	63,2	261,2	4,1	13,3	2,5	6,2		
<b>Alle Altersgruppen</b>	<b>10,1</b>	<b>29,4</b>	<b>1,4</b>	<b>1,9</b>	<b>0,6</b>	<b>1,2</b>	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>

<sup>a</sup>Eigene Berechnung auf Basis von Fallzahlen des ZfKD, siehe Roche Technisches Dokument [131]

In Abbildung 3-5 sind die verfügbaren geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000 Personen) des UC, nach Lokalisation, altersstandardisiert nach Europa-Standard, den entsprechenden Mortalitätsraten gegenübergestellt [128, 129, 132]. Nur bei der Harnröhre handelt es sich um rohe Mortalitätsraten, die auf Basis von Fallzahlen vom ZfKD auf Anfrage bereitgestellt und eigens berechnet wurden [128] (siehe Roche Pharma AG Technisches Dokument [131]).

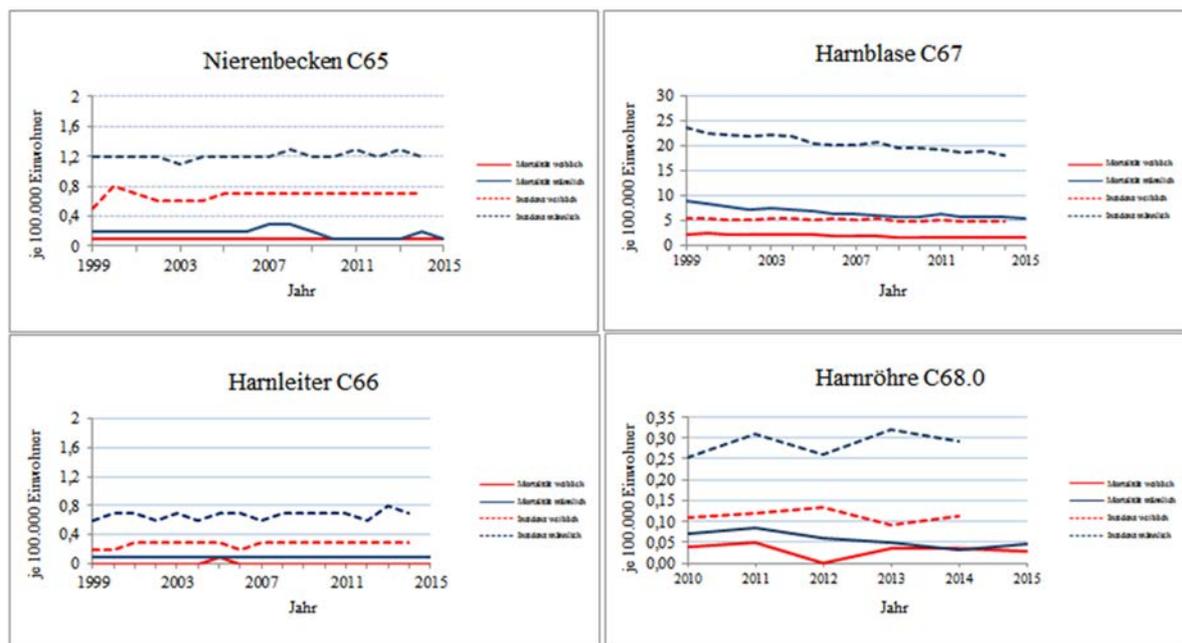


Abbildung 3-5: Entwicklung der altersadjustierten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und Mortalitätsraten (Europa-Standard, je 100.000 Personen) des UC der Harnblase, des Nierenbeckens und der Harnleiter.

Bei der Harnröhre handelt es sich um rohe Raten (je 100.000 Personen), nach Geschlecht. Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des ZfKD (Datenstand 29.11.2017) [128, 130, 132]

Sowohl Inzidenz- als auch Mortalitätsraten sind über den betrachteten Zeitraum relativ stabil. Eine Ausnahme bildet das UC der Harnblase bei den Männern. Dort ist sowohl die Inzidenz- als auch die Mortalitätsrate seit 1999 deutlich rückläufig, wobei sich die Inzidenzrate seit etwa 2011, die Mortalitätsrate bereits seit etwa 2009 zu stabilisieren scheint.

### Mortalität des UC

Laut der Berichtsreihe „Krebs in Deutschland 2013/2014“ 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 bei der Datenbank des ZfKD abgefragt werden. Im Kalenderjahr 2015 verstarben 5.835 Personen (1.872 Frauen und 3.963 Männer) an einem UC der Harnblase, 169 Personen (68 Frauen und 101 Männer) an einem UC des Nierenbeckens, 117 Personen (40 Frauen und 77 Männer) an einem UC der Harnleiter und 31 Personen (12 Frauen und 19 Männer) an einem UC der Harnröhre. Zusammengefasst starben damit in 2015 insgesamt 6.152 Personen (1.992 Frauen und 4.160 Männer) an einem UC (Datenstand 29.11.2017) [128, 132]. Die Altersverteilung der zusammengefassten UC-bedingten Sterbefälle im Jahr 2015, nach Geschlecht, ist in Abbildung 3-6 dargestellt. 81% der UC-bedingten Sterbefälle waren 70 Jahre und älter.

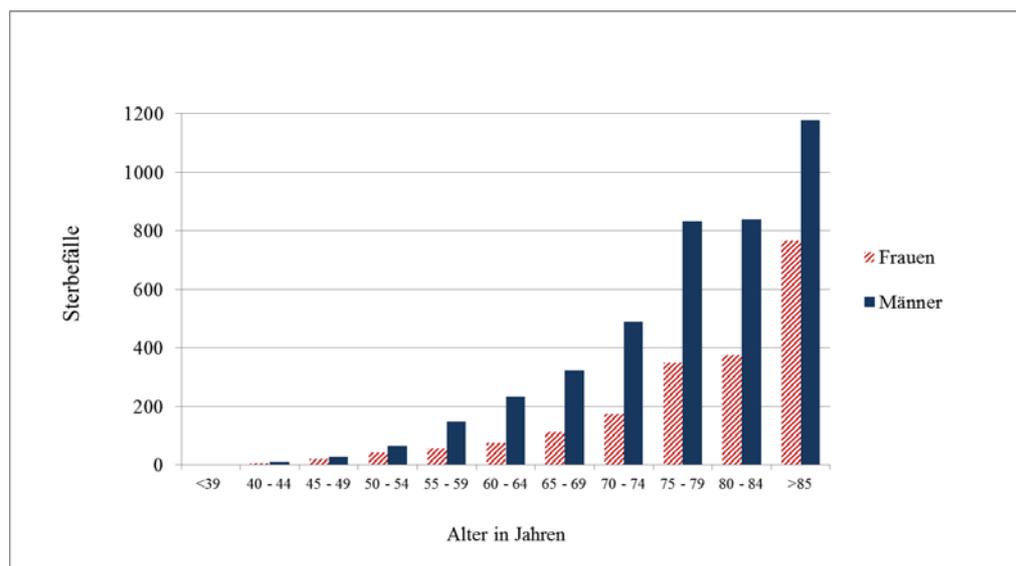


Abbildung 3-6: Altersverteilung der UC-bedingten Sterbefälle in Deutschland im Kalenderjahr 2015. Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des ZfKD (Datenstand 29.11.2017) [128, 132]

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 nach Diagnose in einem 5-Jahreszeitraum abbilden (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Relative 5-Jahres-Überlebensraten des UC, nach Lokalisation, Geschlecht und Stadien. Quelle: TRM [26, 133, 134]

Lokalisation	Alle UICC-Stadien zusammen		UICC-Stadium IV
	Frauen	Männer	Frauen und Männer
C67 Harnblase	49,2%	57,1%	15,3% <sup>a</sup>
C65 Nierenbecken	43,3%	43,6%	k.A. <sup>b</sup>
C66 Harnleiter	50,9%	59,0%	k.A. <sup>b</sup>
C68.0 Harnröhre	k.A. <sup>b</sup>	k.A. <sup>b</sup>	k.A. <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Diagnosejahrgänge 1998-2015			
<sup>b</sup> Keine Angaben			

### Epidemiologisches Modell

Die aktuellen epidemiologischen Kennzahlen zum UC reichen nur bis zum Kalenderjahr 2015. Daher muss zur Schätzung der Zielpopulation im Einreichungsjahr des Dossiers (2018) eine Prognose erstellt werden. Außerdem umfasst die Zielpopulation von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die in diesem Setting nicht

chemotherapeutisch vorbehandelt sowie für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen.

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 Kennzahlen (Prävalenz, Inzidenz, Mortalität) einteilen, die als Ausgangspunkt zur Schätzung einer Population verwendet werden. Zur Schätzung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein mortalitätsbasiertes Modell gewählt.

### ***Begründung für die Verwendung eines mortalitätsbasierten epidemiologischen Modells***

Prävalenzdaten eignen sich nicht zur Abschätzung der Zielpopulation, 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 Population im Anwendungsgebiet von Atezolizumab überschätzen.

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

Mortalitätsdaten eignen sich zur Schätzung der Zielpopulation, da der Krankheitsverlauf im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium rasch und/oder aggressiv mit nur noch geringer Restlebenszeit ist: Dem TRM zufolge haben Patienten mit UC im UICC-Stadium IV eine mediane relative Überlebenszeit von rund einem Jahr [26, 133, 134]. UC-bedingte Mortalitätsdaten überschätzen jedoch die Zielpopulation, da sie auch Patienten einschließen, die an einem UC in früheren Stadien sterben, ohne ein lokal fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Stadium ihrer Erkrankung zu erreichen, sowie in frühen Stadien diagnostizierte rasch progrediente Patienten, die sich nach (neo)adjuvanter Behandlung direkt einer Zweitlinientherapie unterziehen. Sie enthalten auch Patienten, die primär in einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium diagnostiziert wurden und für dieses Stadium bereits eine Therapie erhalten haben und daher nicht mehr Chemotherapie-naiv sind. Da diesbezüglich Informationen vorlagen, wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet ein mortalitätsbasiertes epidemiologisches Modell, korrigiert um Inzidenzdaten, 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 UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen***

Die Schätzung der Zielpopulation basiert auf der Annahme, dass sich die vom RKI publizierten UC-spezifischen Mortalitätsraten im Zeitraum von 2013 bis 2015, sowie die Inzidenzraten im Zeitraum von 2012 bis 2014 stabilisiert haben. Außerdem wird angenommen, dass alle Patienten, die primär in einem UICC Stadium IV diagnostiziert werden, eine Erstlinientherapie erhalten. Eine weitere Annahme bezieht sich auf die Vorbehandlung von Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting. Bei Patienten mit (neo-)adjuvanter Behandlung und frühem Progress ( $\leq 12$  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. Eine letzte Annahme bezieht sich auf die Testrate bei Patienten auf PD-L1-positive Tumoren. Diese wird im vorliegenden Anwendungsgebiet auf 100% gesetzt, da ein positives Testergebnis Voraussetzung für die Verordnung ist.

Von diesen Annahmen ausgehend wurde die Zielpopulation 2018 über die folgenden Schritte bestimmt.

- (1) Berechnung der UC-bedingten Sterbefälle in Deutschland
- (2) Rückverschiebung der Population von 1) um die relative mediane Überlebenszeit von einem Jahr bei UC im UICC-Stadium IV approximiert die Patientenzahl im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting
- (3) Korrektur der Population von 2) um Patienten mit Tumoren vom Urothel ausgehend
- (4) Korrektur der Population von 3) um Patienten, die primär in einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium diagnostiziert wurden und für dieses Stadium bereits eine Therapie erhalten haben
- (5) Korrektur der Population von 4) um Patienten, die versterben, ohne ein UICC Stadium IV erreicht zu haben
- (6) Korrektur der Population von 5) um Patienten, die nach (neo)adjuvanter Chemotherapie und Progress  $\leq 12$  Monaten direkt in die Zweitlinientherapie fallen
- (7) Berechnung des Anteils der Population von 6), der für eine Behandlung mit Cisplatin ungeeignet ist
- (8) Berechnung des Anteils der Population von 7), deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen

Die detaillierten Rechenwege der einzelnen Schritte sind im Roche Technischen Dokument dargestellt. [131]

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

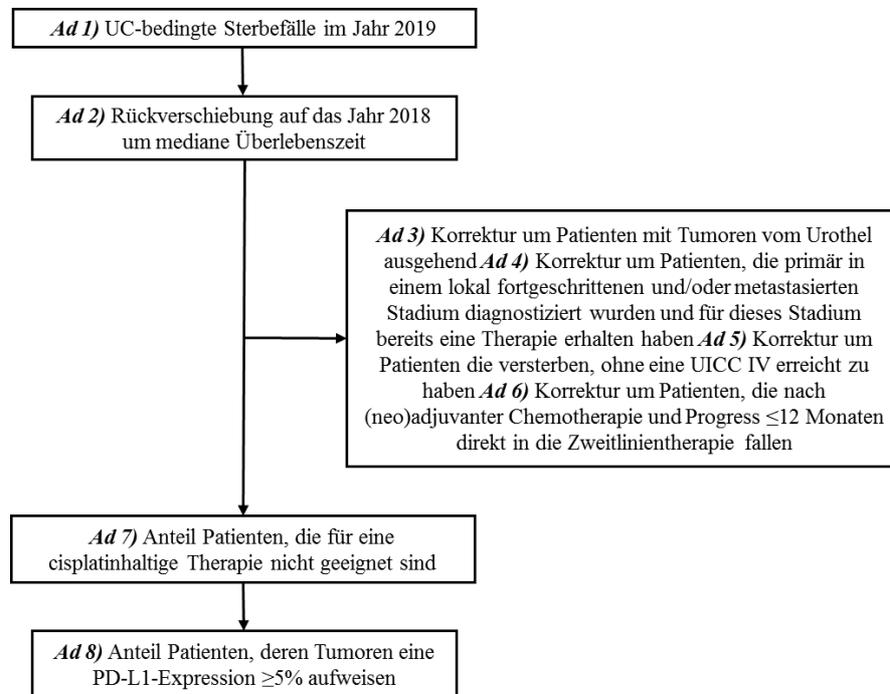


Abbildung 3-7: Ablauf des mortalitätsbasierten Modells zur Schätzung der Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die für eine cisplatinhaltige Therapie als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen.

### Ad (1) Berechnung der UC-bedingten Sterbefälle

Zur Prognose der UC-bedingten Sterbefälle wurde zunächst das arithmetische Mittel der rohen Mortalitätsraten der Jahre 2013 bis 2015, nach Lokalisation, Altersgruppe und Geschlecht, bis zum Kalenderjahr 2024 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 2013 bis 2015 stabilisiert haben (siehe Abbildung 3-5; Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Rohe Mortalitätsraten (je 100.000 Einwohner) des UC. Quelle: ZfKD [132]

Lokalisation	2013	2014	2015
Nierenbecken C65	0,2	0,2	0,2
Harnleiter C66	0,1	0,1	0,1
Harnblase C67	7,1	7,0	7,1
Harnröhre C86.0	0,0	0,0	0,0

Die UC-spezifischen Todesfälle wurden durch die Multiplikation der fortgeschriebenen Mortalitätsraten mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamtes, nach Lokalisation, Altersgruppe und Geschlecht, dividiert durch 100.000, bestimmt. Für die Bevölkerungszahlen wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung auf Basis 2015 (Variante 2-A G1-L1-W2015) verwendet [135]. Somit ergeben sich 6.915 UC-spezifische Todesfälle im Jahr 2019.

## Ad (2) Rückverschiebung auf das Jahr 2018 um die mediane Überlebenszeit

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, 133, 134] (Tabelle 3-11). Vereinfacht wurde damit angenommen, dass sich alle UC-bedingten Sterbefälle ein Jahr zuvor noch im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium ihrer Erkrankung befanden. Aus der Verschiebung der 6.915 UC-bedingten Sterbefälle im Jahr 2019 auf der Zeitachse um ein Jahr zurück ergeben sich somit die Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting im Jahr 2018.

Tabelle 3-11: Überleben bei Patienten mit UC im UICC-Stadium IV der Harnblase, der Harnleiter und des Nierenbeckens. Quelle: TRM [26, 133, 134]

	Überleben bei UICC-Stadium IV, nach Lokalisation					
	Harnblase n=977		Harnleiter n=47		Nierenbecken n=295	
Jahre	beobachtet <sup>a</sup> %	relativ <sup>b</sup> %	beobachtet <sup>a</sup> %	relativ <sup>b</sup> %	beobachtet <sup>a</sup> %	relativ <sup>b</sup> %
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	45,4	46,7	57,4	58,8	40,3	41,5
2	27,5	29,0			24,7	26,2
3	19,1	20,7			16,4	17,7
4	15,5	17,2			11,9	13,6
5	13,4	15,3				
6	12,0	13,9				
7	10,7	12,8				
8	10,2	12,5				
9	9,6	12,2				
10	9,6	12,4				

<sup>a</sup> Beim beobachteten Überleben werden alle Sterbefälle gezählt, auch solche, die unabhängig von der Krebserkrankung sind.

<sup>b</sup> 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 1998-2015 und bei den Daten von Harnleiter und Nierenbecken um die Diagnosejahrgänge 1988-2015. Für die Harnröhre lagen keine Daten vor.

**Ad (3) Korrektur um Patienten mit Tumoren, die nicht vom Urothel ausgehen**

Der achten Ausgabe des Staging Manuals des American Joint Committee on Cancer (AJCC) zufolge gehen lediglich 95% aller Harnneoplasien vom Urothel aus [136]. Daher könnte die unter 2) berechnete Patientenpopulation die Zielpopulation überschätzen. Obwohl die Generalisierung des Anteils auf alle Lokalisationen mit Unsicherheit behaftet ist, wird angenommen, dass nur 95% der unter 2) oder 6.569 Patienten (2.010 Frauen und 4.560 Männer) in 2018 an einem Urothelkarzinom im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium erkrankt sein können.

**Ad (4) Korrektur um Patienten, die primär in einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium diagnostiziert wurden und für dieses Stadium bereits eine Therapie erhalten haben**

Die unter 3) berechnete Patientenpopulation basiert auf allen UC-bedingten Sterbefällen, unabhängig von Zeitpunkt und Stadium bei Diagnose. Sie beinhaltet auch vorbehandelte Patienten, die primär im UICC Stadium IV diagnostiziert wurden und für dieses Stadium bereits eine Therapie erhalten haben. Zu deren Abschätzung wurden die Angaben des TRM, nach Lokalisation, herangezogen [26, 133, 134]. Da für die Harnröhre keine Daten vorlagen, wurde ein über alle Lokalisationen gemittelter, nach Patientenzahlen gewichteter Anteil von 20,2% berechnet und auch für die Harnröhre angenommen. Somit ergaben sich in 2018 1.255 Patienten (387 Frauen und 868 Männer), die primär in einem UICC Stadium IV diagnostiziert wurden und unmittelbar danach therapiert wurden. Findet eine Progression der Erkrankung statt, fallen diese Patienten direkt in die Zweitlinientherapie. Von der unter 3) berechneten Patientenpopulation abgezogen, verbleiben in 2018 5.314 Patienten (1.622 Frauen und 3.692 Männer) im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium.

**Ad (5) Korrektur um Patienten, die versterben ohne ein UICC Stadium IV erreicht zu haben**

Die unter 4) berechnete Population könnte die Zielpopulation im Anwendungsgebiet weiterhin überschätzen, denn auch Patienten mit UC können versterben, ohne ein lokal fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Stadium erreicht zu haben. In einer Studie der Universitätsklinik Basel von Wallmeroth et al. (1999) [137] wurden 367 Patienten mit invasivem Harnblasenkarzinom (pT2-4) postmortal auf Metastasen untersucht. Nach eigener Berechnung hatten 25 Patienten mit pT2 und 54 Patienten mit pT3 keine Metastasen und konnten daher nicht dem UICC-Stadium IV zugeordnet werden. Damit hatten zum Todeszeitpunkt 288 von 367 Patienten (78,47%) das UICC-Stadium IV erreicht. Daher wurde auch für die unter 4) berechnete Patientenpopulation angenommen, dass sich in 2018 lediglich 78,47% oder 4.170 Patienten (1.273 Frauen und 2.897 Männer) im UICC-Stadium IV befinden.

**Ad (6) Korrektur der Patientenpopulation unter 5) um Patienten mit (neo)adjuvanter Behandlung mit schnellem Progress, die direkt in die Zweitlinientherapie fallen**

Trotz den unter 3-5) vorgenommenen Korrekturen kann eine Überschätzung der Zielpopulation immer noch nicht ausgeschlossen werden: 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 [27, 28] (siehe dazu auch Abschnitt 3.2.1). Diese Patienten müssen daher von der unter 4) berechneten Patientenpopulation abgezogen werden.

Zu deren Berechnung wurden Inzidenzdaten des UC verwendet. Dabei wurde angenommen, dass die mittleren Neuerkrankungsfälle des UC der Jahre 2012 bis 2014 auch bis 2023 konstant bleiben (Abbildung 3-5). Gleiches gilt für den Patientenanteil, der sich gemäß TRM [26, 133, 134] bei Diagnose bereits im UICC Stadium IV befindet. Zieht man Letzteren von den Neuerkrankungen ab, verbleiben in 2018 14.417 neuerkrankte Patienten mit UC (3.982 Frauen und 10.436 Männer), die für eine perioperative Chemotherapie in Frage kommen.

In der US-amerikanischen Registerstudie von Reardon et al. (2015) [138] mit n=5.692 Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom erhielten in 2010 39,8% eine perioperative Chemotherapie. Auf die Neuerkrankungsfälle in Deutschland angewandt würden somit jährlich 5.738 Patienten (1.585 Frauen und 4.153 Männer) mit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie behandelt werden.

Nach Hautmann et al. (2012) [139] sind 17% der Patienten 12 Monate nach radikaler Zystektomie (RZ) nicht tumorfrei. Einer Metaanalyse der DGU-Leitliniengruppe zufolge beträgt die relative Reduktion des Progressions- bzw. Rezidivrisikos durch die perioperative Chemotherapie 22% [10]. Folgt man Hautmann et al. (2012) [139], wären 13,26% (17%\*(17%\*22%)) der Patienten 12 Monate nach (neo)adjuvanter Chemotherapie nicht tumorfrei.

Somit ergeben sich jährlich 761 (13,26% von 5.738) Patienten (oder 210 Frauen und 551 Männer 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 von der unter 5) berechneten Population abgezogen, verbleiben in 2018 3.409 Patienten (1.063 Frauen und 2.347 Männer), die für eine Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting in Frage kommen.

#### **Ad (7) Berechnung der Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden**

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab umfasst ausschließlich Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind. Die S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms [10] sowie das Konsensuspapier von Galsky et al. (2011b) [31] nennen verschiedene Ausschlusskriterien für eine cisplatinhaltige Chemotherapie, die sich nur in der Höhe des Grenzwertes zur Messung der Nierenfunktion unterscheiden. Die S3-Leitlinie fordert erst Patienten mit einer Kreatininclearance (KrCL)  $\leq 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, das

Konsensuspapier bereits Patienten mit einer  $KrCL < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  von einer cisplatinhaltigen Therapie auszuschließen. Die International Society of Geriatric Oncology (SIOG) empfiehlt die Anwendung der Cockcroft-Gault-Formel (CG), welche die  $KrCl$  auf der Basis des Serumkreatinins unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Körpergewicht berechnet [140].

Ausschlusskriterien für eine cisplatinhaltige Therapie beim lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten UC sind in klinischen Studien sehr heterogen definiert. Eine Übersicht befindet sich in dem Review von Galsky et al. (2011) [141].

Zur Modellvereinfachung wurde als alleiniges Ausschlusskriterium die eingeschränkte Nierenfunktion verwendet, die in den meisten einschlägigen Studien führender Ausschlussgrund ist [60, 62-65] (Abschnitt 3.2.2). Diese Vorgehensweise könnte zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Daher wurde der höhere Schwellenwert ( $KrCL < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nach dem Konsensuspapier von Galsky et al. (2011) [31] gewählt, der im Vergleich zur Angabe aus der S3-Leitlinie zu einer größeren Zielpopulation führt.

Um den Anteil der Patienten mit  $KrCL < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  bestimmen zu können, wurde eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Eingeschlossen wurden nur Studien mit altersgruppenspezifischen Ergebnissen basierend auf der CG Formel. Eine detaillierte Beschreibung der Suchstrategie mit Ausschlusskriterien befindet sich im Roche Technischen Dokument [131]. Bei der Literaturrecherche konnten die in Tabelle 3-12 gezeigten Studien identifiziert werden.

Tabelle 3-12: Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zum Patientenanteil mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, für den eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist

<b>Autor Jahr Land</b>	<b>Studienpopulation</b>	<b>Patientenanteil nach Altersgruppen, für den eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist<sup>a</sup></b>
<b>Dash et al. 2006 [32] USA</b>	n=502 <sup>b</sup> 48%=70+ Jahre Muskelinvasives UC mindestens T3 oder N1	<70 J: 25% 70+ J: 63%
<b>Pal et al. 2014 [142] USA</b>	n=126 <sup>c</sup> 56% <sup>l</sup> =70+ Jahre Muskelinvasives UC >T2, alle N	<70 J: 13% <sup>d</sup> 70+ J: 42% <sup>d</sup>
<b>Tsao et al. 2012 [143] USA</b>	n=116 <sup>c</sup> 60% <sup>l</sup> =70+ Jahre Muskelinvasives UC mindestens T2, N+ oder M+	<70 J: 24% <sup>d</sup> 70+ J: 72% <sup>d</sup>
<sup>a</sup> mit KrCl <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , berechnet auf Basis der Cockcroft-Gault Formel <sup>b</sup> gemessen vor radikaler Zystektomie <sup>c</sup> gemessen nach radikaler Zystektomie <sup>d</sup> eigene Berechnung, Anpassung an Schwellenwert 70 Jahre, siehe Roche Technisches Dokument [131]		

Zur Bestimmung des plausibelsten Werts wurden die Studienergebnisse von Dash et al. (2006) [32] herangezogen, da diese aufgrund der großen Studienpopulation am belastbarsten schienen. Dort wurden die höheren präoperativen Anteile von Patienten mit KrCL <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gewählt (Tabelle 3-12). Diese Vorgehensweise sollte, wie bereits oben erwähnt, einer möglichen Unterschätzung der Zielpopulation entgegenwirken.

Die Studienergebnisse lassen sich jedoch wegen der unterschiedlichen Altersverteilung von Studien- und Zielpopulation nicht direkt auf die unter 5) berechnete Patientenpopulation übertragen. Nach Dash et al. (2006) [32] verdoppelt sich der Anteil der über 60-jährigen Patienten mit KrCL <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, berechnet mit CG, mit jedem weiteren Lebensjahrzehnt. Nach eigener Berechnung sind bei Dash et al. (2006) [32] 52% der Studienteilnehmer unter 70 Jahre alt. Bei der unter 1) berechneten Patientenpopulation sind es hingegen nur 19% [32].

Eine eigene Gewichtung nach Patientenzahl ergab, dass 25% der unter 70-Jährigen und 63% der 70+-Jährigen oder insgesamt 56% der unter 6) berechneten Patientenpopulation für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind. Auf die unter 6) berechneten Population angewandt ergeben sich in 2018 1.908 Patienten (595 Frauen und 1.313 Männer).

**Ad (8) Berechnung der UC-Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen**

Die Berechnung der UC-Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen, erfolgt über den immunhistologischen Nachweis der PD-L1-Expression auf den Immunzellen im Tumor-Mikromilieu. Der gemessene PD-L1-Status muss jedoch immer im Kontext mit dem verwendeten Testsystem bewertet werden. Wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben, sind zurzeit vier Tests auf PD-L1-Expression im wissenschaftlichen und/oder klinischen Einsatz. Da sie jedoch heterogen in Bezug auf die verwendeten Antikörper, Testplattformen und Cut-off-Werte sind, sind ihre Ergebnisse nicht übertragbar.

Zur Bestimmung der Verteilung des PD-L1-Status bei Patienten mit UC wurde eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Eine Suche nach epidemiologischen Studien ergab keine Treffer. Daher wurden die Daten der Zulassungsstudie IMvigor210 verwendet [38]. Die Verteilung des PD-L1-Status war unter den Teilnehmern weitgehend ausgeglichen: 32,8% befanden sich in einem Intervall von 0 bis unter 1%, 40,3% von 1 bis unter 5% und 26,9% wiesen eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  (entsprechend IC2/3) auf. Die demographischen Charakteristika waren zwischen den Subgruppen insgesamt vergleichbar. Daher wird angenommen, dass 26,9% der unter 7) berechneten Patientenpopulation für eine Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen. Damit ergibt sich für das Jahr 2018 eine Zielpopulation von 513 Patienten (160 Frauen und 353 Männer).

**Zusammenfassung Berechnungsweg:****Variation der Modellparameter**

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

Zur Bestimmung des Patientenanteils, der für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, wurde die Nierenfunktion als alleiniges Ausschlusskriterium herangezogen. Dieser Parameter ist mit Unsicherheit behaftet, wie die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in Tabelle 3-12 zeigen, und wurde daher zur Bildung einer Unsicherheitsspanne verwendet.

Zur Bildung einer Untergrenze wurden die altersgruppenspezifischen Anteile von Pal et al. (2014) [142] und zur Bildung einer Obergrenze diejenigen von Tsao et al. (2012) [143] herangezogen (Tabelle 3-12). Beide wurden – analog der Bestimmung des plausibelsten Werts – nach Patientenzahl gewichtet, um die unterschiedliche Altersverteilung von Studien- und Zielpopulation zu berücksichtigen. Die detaillierten Rechenschritte sind im Roche Technischen Dokument dargestellt [131]. Die resultierenden Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne sind in

Tabelle 3-13 gezeigt.

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

	<b>Untergrenze</b>	<b>Plausibelster Wert</b>	<b>Obergrenze</b>
Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind	37% <sup>a</sup>	56% <sup>b</sup>	63% <sup>c</sup>
<sup>a</sup> eigene Berechnung, nach Alter und Patientenzahl gewichtet, Quelle: Pal et al. (2014) [142]			
<sup>b</sup> eigene Berechnung, nach Alter und Patientenzahl gewichtet, Dash et al. (2006) [32]			
<sup>c</sup> eigene Berechnung, nach Alter und Patientenzahl gewichtet, Quelle: Tsao et al. (2012) [143]			

Durch die in

Tabelle 3-13 gezeigte Parametervariation ergab sich eine Ober- und Untergrenze der geschätzten Zielpopulation. Die resultierende Unsicherheitsspanne der Zielpopulation ist in Tabelle 3-14 dargestellt. Weitere Parameter wurden mangels belastbarer Quellen nicht variiert.

Tabelle 3-14: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Kalenderjahr 2018

	<b>Untergrenze</b>	<b>Plausibelster Wert</b>	<b>Obergrenze</b>
Männer	105	160	180
Frauen	231	353	398
Männer und Frauen zusammen	336	513	579
Quelle: Roche Technisches Dokument [131]			

Auf Grundlage des vorliegenden epidemiologischen Modells wird folglich geschätzt, dass im Kalenderjahr 2018 in Deutschland 513 Patienten (mindestens 336, höchstens 579) für eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Frage kommen.

Die resultierenden Patientenpopulationen der beschriebenen Rechenschritte unter Berücksichtigung der Parametervariation sind in Tabelle 3-15 zusammengefasst.

Tabelle 3-15: Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen und für eine Therapie mit Atezolizumab in Frage kommen, Prognose für das Kalenderjahr 2018

		Anzahl Patienten
A	Population in Deutschland (in Tausend) in 2019 <sup>a</sup>	83.400
B	Prognostizierte Sterbefälle des UC in 2019 <sup>a,b</sup>	6.915
C	Rückverschiebung um mediane Überlebenszeit von einem Jahr ergeben Patienten in 2018, <sup>b,c</sup>	6.915
D	95 % von C) sind Patienten mit Tumoren vom Urothel ausgehend <sup>d</sup>	6.569
E	Abzüglich Patienten, die primär in einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium diagnostiziert wurden und für dieses Stadium bereits eine Therapie erhalten haben <sup>e</sup>	5.314
F	78,5% von E) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4) <sup>f</sup>	4.170
G	Abzüglich 210 Frauen und 551 Männer aus der (Neo)Adjuvant mit Progress $\leq 12$ Monaten, die direkt in die Zweitlinientherapie fallene, ergeben sich die Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting, die für dieses Stadium noch keine Therapie erhalten haben <sup>g</sup>	3.409
H	56% <sup>h</sup> , 37% <sup>i</sup> , 63% <sup>j</sup> von G) werden für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen	1.908 <sup>h</sup> (1.261 <sup>i</sup> -2.148 <sup>j</sup> )
I	26,9% von H) weisen eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ auf <sup>k</sup>	513 (336-579)
<sup>a</sup> Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2-A (G1-L1-2015) [135] <sup>b</sup> eigene Berechnung, Quelle: ZfKD [128, 132] <sup>c</sup> eigene Berechnung, Quelle: TRM [26, 133, 134] <sup>d</sup> AJCC (2017)[136] <sup>e</sup> eigene Berechnung, der mittlere Anteil über alle Lokalisationen hinweg beträgt 20,2%, Quelle: [128, 129], [26, 133, 134] <sup>f</sup> eigene Berechnung, Quelle: Wallmeroth et al. (1999) [137] <sup>g</sup> eigene Berechnung, Quelle: ZfKD [128, 132], Reardon et al. (2015) [138], Hautmann et al. (2012) [139], S3-Leitlinie [10] <sup>h</sup> Dash et al. (2006) [32] <sup>i</sup> Pal et al. (2014) [142] <sup>j</sup> Tsao et al. (2012) [143] <sup>k</sup> IMvigor210 [38]		

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden für 2018 513 erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten UC ermittelt, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen, und die somit für eine Behandlung mit Atezolizumab in der Erstlinientherapie in Frage kommen. Um der Varianz hinsichtlich des Anteils der Patienten Rechnung zu tragen,

die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, wurde eine entsprechende Bandbreite (336-579) der Patienten angegeben.

*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 2023**

Die Entwicklung der geschlechtsspezifischen Mortalitätsraten des UC der Harnblase, der Harnleiter und des Nierenbeckens der Jahre 1999 bis 2015 ist 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 ungewichteten altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Mittelwerte der Jahre 2013 bis 2015 konstant fortgeschrieben. Damit wurde auf die Anpassung eines linearen oder log-linearen Trends verzichtet und somit bewusst nur der Effekt der demografischen Veränderungen auf die Entwicklung der Zielpopulation von Atezolizumab abgebildet. Die geschätzte Entwicklung der Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC in den Kalenderjahren 2018 bis 2023 ist in Tabelle 3-16 dargestellt.

Tabelle 3-16: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2018-2023

	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>
Untergrenze	336	377	387	395	404	420
Plausibelster Wert	513	575	591	603	617	641
Obergrenze	579	649	666	680	696	723
Quelle: Roche Technisches Dokument [131]						

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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](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 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Atezolizumab	248-433 <sup>a</sup>	215-377
<sup>a</sup> 1/0,869* Anzahl GKV-Patienten; Quelle: Roche Technisches Dokument [131]		

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2017 im Durchschnitt rund 86,9% der Bevölkerung (83.073.000 [144]) in der GKV versichert (72.228.741) [128]. Um die Gesamtzahl der GKV-Patienten zu schätzen, wurde die geschätzte Zielpopulation mit 0,869 multipliziert. Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2017 angenommen.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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.*

In den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 sind die Herleitung der Zielpopulation sowie die zu Grunde gelegten Annahmen und Größen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin nicht geeignet sind, unterscheidet sich von der „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ aus dem G-BA-Beschluss vom 16. März 2018. [145] Auch wenn die in dem G-BA-Beschluss dargestellte Patientenzahl mit großer Unsicherheit behaftet ist, akzeptiert Roche diese als Grundlage für das laufende Verfahren.

Entsprechend wurden die Patientenzahlen des G-BA-Beschlusses vom 16. März 2018 als Basis für die Berechnung der GKV-Zielpopulation im Rahmen dieses Nutzendossiers herangezogen.

Laut dem G-BA Beschluss vom 16. März 2018 gibt es in Deutschland 800-1.400 GKV-Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin nicht geeignet sind [145].

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen, wurde der in Abschnitt 3.2.3 unter Ad (8) beschriebene Anteil von Patienten mit einem PD-L1-Status von  $\geq 5\%$  von 26,9% verwendet.

Damit ergibt sich für das Jahr 2018 eine Spanne der GKV-Zielpopulation von mindestens 215 (26,9% von 800) Patienten und höchstens 377 (26,9% von 1400) Patienten (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: GKV-Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen und somit für eine Therapie mit Atezolizumab in Frage kommen, Prognose für das Kalenderjahr 2018

		Anzahl Patienten
A	Population in Deutschland in 2018a	82.293.000
B	GKV-Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werdenb	800-1.400
C	26,9% von B) weisen eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufc	215-377
<p><sup>a</sup> Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2-A (G1-L1-2015) [135]  <sup>b</sup> G-BA-Beschlüsse vom 16.03.2018 [145]  <sup>c</sup> IMvigor210 [38]</p>		

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinoms (UC), die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen	Nicht quantifizierbar Aussagesicherheit: Anhaltspunkt	215-377

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Auf Basis der Daten der G-BA-Beschlüsse vom 16. März 2018 [145] für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinoms (UC), die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und in Kombination mit den Daten einer Studie, die den Anteil an Patienten aufweist, deren PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  ist, wurde eine Spanne von 215 – 377 Patienten ermittelt.

### **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 bei der Webseite des ZfKD des RKI abgerufen [129, 132]. Daten zur Prävalenz des UC der Harnblase konnten ebenfalls bei der Webseite des ZfKD abgerufen werden [127]. Daten zur Prävalenz der UC Lokalisationen Nierenbecken, Harnleiter und Harnröhre mussten beim ZfKD angefragt werden [128]. Daten zur Inzidenz und Mortalität der Lokalisation Harnröhre mussten ebenfalls beim ZfKD angefragt werden [128].

Detaillierte Angaben zu stadienspezifischen jährlichen Überlebensraten und stadienspezifischen Anteilen bei Diagnosestellung lieferten die Berichte des Tumorregisters München [26, 133, 134].

Die Daten zur Bevölkerung wurden bei der Webseite des Statistischen Bundesamtes abgerufen. Für die Bevölkerungsprognosen wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorberechnung (Variante 2-A G1-L1-2015) verwendet [135].

Die Daten zur Korrektur der Patienten im UICC-Stadium <IV wurden mittels einer orientierenden Suche in MEDLINE identifiziert (Publikationszeitraum 1999-2016). Dabei handelt es sich um Daten zum Anteil von Patienten, die zum Todeszeitpunkt das UICC-Stadium IV erreicht hatten [131].

Über eine weitere orientierende Suche in MEDLINE und EMBASE konnten Daten zum Anteil der Patienten mit UC und perioperativer Chemotherapie sowie zum tumorfreien Überleben bestimmt werden [131].

Der Patientenanteil mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, der für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist, wurde anhand einer orientierenden Suche in MEDLINE und EMBASE bestimmt [131].

Eine vierte orientierende Suche in MEDLINE und EMBASE nach epidemiologischen Studien zur Verteilung der PD-L1-Expression bei Patienten mit UC ergab keine Treffer [131].

Eine Darstellung der verwendeten Suchstrategien befindet sich im Roche Technischen Dokument in Modul 5 [131].

Auf Basis eines mortalitätsbasierten epidemiologischen Modells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl der in der GKV versicherten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten UC ermittelt, die für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet

sind [131]. Der Anteil der in der GKV versicherten Patienten auf Basis des mortalitätsbasierten Modells wurde auf Basis der Statistiken des BMG [128] und der Bevölkerungsprognose (13. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung, Variante 2A G1-L1-2015) berechnet [135].

Die Größe der Zielpopulation basiert jedoch auf dem G-BA Beschluss vom 16. März 2018 [145].

### 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. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM 2017. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision - German Modification Version 2017. URL: [https://www.micado-online.de/Portals/0/Dateien/Downloads/Dokumente/PUBLIK/ICD\\_2018.pdf](https://www.micado-online.de/Portals/0/Dateien/Downloads/Dokumente/PUBLIK/ICD_2018.pdf), [Aufgerufen am: 15.11.2018]. 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 für 2013/2014. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile), [Aufgerufen am: 15.11.2018]. 2017
4. Andersson, K. E., McCloskey, K. D. Lamina propria: the functional center of the bladder? *Neurourology and urodynamics* 2014; 33(1): 9-16.
5. Khandelwal, P., Abraham, S. N., Apodaca, G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. *American journal of physiology. Renal physiology* 2009; 297(6): F1477-501.
6. Winder, M., Tobin, G., Zupancic, D., Romih, R. Signalling molecules in the urothelium. *BioMed research international* 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: 15.11.2018]. 2016
8. Andersson, K. E., Arner, A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiological reviews* 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. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada 2009; 3(6 Suppl 4): S193-8.

10. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom der DKG e.V. (IABC). 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: 14.11.2018]. 2016

11. NCCN. Bladder cancer - Version 5.2018. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf), [Aufgerufen am: 07.11.2018]. 2018

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? Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum 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. Journal of the National Cancer Institute 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. American journal of epidemiology 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. *Journal of the National Cancer Institute* 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. *Pathologie* 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: Rübber, H., editor.: *Uroonkologie*. Springer. Heidelberg. 2007: 301-357.
25. Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017; 67(1): 7-30.
26. Tumorregister München. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertung Survival. ICD-10 C67 Blasenkarzinom. 2018. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC67\\_G-ICD-10-C67-Blasenkarzinom-Survival.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC67_G-ICD-10-C67-Blasenkarzinom-Survival.pdf), [Aufgerufen am: 12.06.2018]. 2018
27. 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.

28. 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.

29. IQWiG. Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01\\_Trastuzumab-Emtansin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf), [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2014

30. American Cancer Society. Cancer facts & figures. URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2016

31. 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. *The Lancet. Oncology* 2011; 12(3): 211-4.

32. 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.

33. Iwai, Y., Ishida, M., Tanaka, Y., Okazaki, T., Honjo, T. et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 99(19): 12293-7.

34. 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.

35. 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.

36. 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 (London, England)* 2016; 387(10031): 1909-20.

37. Boyd, Z. S., Smith, D., Baker, B., Vennapusa, B., Koeppen, H. et al. Abstract B001: Development of a PD-L1 companion diagnostic IHC assay (SP142) for atezolizumab. *Cancer Immunology Research* 2016; 4: B001-B001.
38. 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 (London, England)* 2017; 389(10064): 67-76.
39. Dreicer, R., Hoffman-Censits, J. H., Flaig, T. W., Grande, E., Balmanoukian, A. S. et al. Updated efficacy and > 1-y follow up from IMvigor210: Atezolizumab (atezo) in platinum (plat) treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(15\_suppl): 4515-4515.
40. Massard, C., Gordon, M. S., Sharma, S., Rafii, S., Wainberg, Z. A. et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(26): 3119-25.
41. Sharma, P., Callahan, M. K., Bono, P., Kim, J., Spiliopoulou, P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *The Lancet. Oncology* 2016; 17(11): 1590-1598.
42. Balar, A. V., Castellano, D., O'Donnell, P. H., Grivas, P., Vuky, J. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet. Oncology* 2017; 18(11): 1483-1492.
43. Dirix, L. Y., Takacs, I., Jerusalem, G., Nikolinakos, P., Arkenau, H. T. et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. *Breast cancer research and treatment* 2018; 167(3): 671-686.
44. Hirsch, F. R., McElhinny, A., Stanforth, D., Ranger-Moore, J., Jansson, M. et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2017; 12(2): 208-222.
45. Scheel, A. H., Dietel, M., Heukamp, L. C., Johrens, K., Kirchner, T. et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Modern*

pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2016; 29(10): 1165-72.

46. Schwamborn, K., Knüchel, R., Hartmann, A., Baretton, G., Lasitschka, F. et al. 1175PComparability of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression on tumor-infiltrating immune cells (IC) and tumor cells (TC) in advanced urothelial bladder cancer (UBC) using clinically relevant immunohistochemistry (IHC) assays. *Annals of Oncology* 2017; 28(suppl\_5): mdx376.040-mdx376.040.

47. Powles, T., Duran, I., van der Heijden, M. S., Loriot, Y., Vogelzang, N. J. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2018; 391(10122): 748-757.

48. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014; 25 Suppl 3: iii40-8.

49. 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.

50. Rouprêt, M., Babjuk, M., Compérat, 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.

51. Witjes, A. J., 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2006; 42(1): 50-4.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Bladder cancer: diagnosis and management. NICE guideline. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng2/resources/bladder-cancer-diagnosis-and-management-of-bladder-cancer-51036766405>, [Aufgerufen am: 14.11.2018]. 2015
59. 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.
60. 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2001; 37(17): 2212-5.
61. 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.
62. De Santis, M., Bellmunt, J., Mead, G., Kerst, J. M., Leahy, M. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in

patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30(2): 191-9.

63. Carles, J., Nogue, M., Domenech, M., Perez, C., Saigi, E. et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000; 59(1): 24-7.

64. Linardou, H., Aravantinos, G., Efstathiou, E., Kalofonos, C., Anagnostopoulos, A. et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology* 2004; 64(3): 479-84.

65. Bamias, A., Lainakis, G., Kastritis, E., Antoniou, N., Alivizatos, G. et al. Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology* 2007; 73(5-6): 290-7.

66. Arany, I., Safirstein, R. L. Cisplatin nephrotoxicity. *Seminars in nephrology* 2003; 23(5): 460-4.

67. Hartmann, J. T., Lipp, H. P. Toxicity of platinum compounds. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2003; 4(6): 889-901.

68. Sastry, J., Kellie, S. J. Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine. *Pediatric hematology and oncology* 2005; 22(5): 441-5.

69. De Santis, M., Bellmunt, J., Mead, G., Kerst, J. M., Leahy, M. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5634-9.

70. Bajorin, D. F., Dodd, P. M., Mazumdar, M., Fazzari, M., McCaffrey, J. A. et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3173-81.

71. Baitar, A., De Vos, M., Vandebroek, A., Schrijvers, D. Carboplatin and gemcitabine in patients with advanced and/or metastatic urothelial cancers: A phase II study. *Journal of Geriatric Oncology* 2011; 2(1): 31-35.

72. Helke, C., May, M., Hoschke, B. [Gemcitabine and carboplatin chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma in regard to patients with impaired renal function]. *Aktuelle Urologie* 2006; 37(5): 363-8.
73. Nogue-Aliguer, M., Carles, J., Arrivi, A., Juan, O., Alonso, L. et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003; 97(9): 2180-6.
74. Necchi, A., Pond, G. R., Raggi, D., Giannatempo, P., Vogelzang, N. J. et al. Efficacy and Safety of Gemcitabine Plus Either Taxane or Carboplatin in the First-Line Setting of Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2016.
75. Calabro, F., Lorusso, V., Rosati, G., Manzione, L., Frassinetti, L. et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer* 2009; 115(12): 2652-9.
76. Li, J., Juliar, B., Yiannoutsos, C., Ansari, R., Fox, E. et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(6): 1185-91.
77. Meluch, A. A., Greco, F. A., Burris, H. A., 3rd, O'Rourke, T., Ortega, G. et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001; 19(12): 3018-24.
78. Ardavanis, A., Tryfonopoulos, D., Alexopoulos, A., Kandyliis, C., Lainakis, G. et al. Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2005; 92(4): 645-50.
79. Dumez, H., Martens, M., Selleslach, J., Guetens, G., De Boeck, G. et al. Docetaxel and gemcitabine combination therapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a phase II and pharmacologic study. *Anticancer Drugs* 2007; 18(2): 211-8.
80. Gitlitz, B. J., Baker, C., Chapman, Y., Allen, H. J., Bosserman, L. D. et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel therapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2003; 98(9): 1863-9.

81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-078 Atezolizumab zur Behandlung des Blasenkarzinoms. 26.08.2016. [Aufgerufen 2016]

82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-129. Atezolizumab zur Behandlung des Blasenkarzinoms. 01.12.2015. [Aufgerufen 2015]

83. Roche Registration GmbH. Tecentriq®: Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen 2018]

84. MSD. Fachinformation Keytruda®. Stand 09/2018. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 10.10.2018]. 2018

85. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@view/html/index.html>, [Aufgerufen am: 14.11.2018]. 2017

86. Bamias, A., Moulopoulos, L. A., Koutras, A., Aravantinos, G., Fountzilas, G. et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2006; 106(2): 297-303.

87. Galsky, M. D., Chen, G. J., Oh, W. K., Bellmunt, J., Roth, B. J. et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2012; 23(2): 406-10.

88. Shannon, C., Crombie, C., Brooks, A., Lau, H., Drummond, M. et al. Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: effective treatment of patients with poor prognostic features. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2001; 12(7): 947-52.

89. Grunberg, S. M., Warr, D., Gralla, R. J., Rapoport, B. L., Hesketh, P. J. et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2011; 19 Suppl 1: S43-7.

90. Hesketh, P. J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *The New England journal of medicine* 2008; 358(23): 2482-94.

91. Jordan, K., Jahn, F., Aapro, M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2015; 26(6): 1081-90.

92. Carles, J., Nogue, M. Gemcitabine/carboplatin in advanced urothelial cancer. *Seminars in oncology* 2001; 28(3 Suppl 10): 19-24.

93. 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: 07.11.2018]. 2017

94. Hitron, A., Steinke, D., Sutphin, S., Lawson, A., Talbert, J. et al. Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 2010; 17(4): 312-9.

95. Xu, N., Zhang, X. C., Xiong, J. P., Fang, W. J., Yu, L. F. et al. A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BMC Cancer* 2007; 7: 98.

96. Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G. et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2016; 27(suppl 5): v111-v118.

97. 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/pdf/20180918-051944.pdf>, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2014

98. 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: 05.08.2017]. 2014

99. Coates, A., GebSKI, 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. *The New England journal of medicine* 1987; 317(24): 1490-5.
100. Münstedt, K., Manthey, N., Sachsse, S., Vahrson, H. Changes in self-concept and body image during alopecia induced cancer chemotherapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 1997; 5(2): 139-43.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.

108. 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.
109. 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.
110. Davarpanah, N. N., Yuno, A., Trepel, J. B., Apolo, A. B. Immunotherapy: a new treatment paradigm in bladder cancer. *Current opinion in oncology* 2017; [online].
111. Sonpavde, G. PD-1 and PD-L1 Inhibitors as Salvage Therapy for Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine* 2017; 376(11): 1073-1074.
112. Sweis, R. F., Galsky, M. D. Emerging role of immunotherapy in urothelial carcinoma-Immunobiology/biomarkers. *Urol Oncol* 2016; 34(12): 556-565.
113. 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.
114. 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.
115. Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D. J., Fradet, Y., Lee, J. L. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine* 2017; 376(11): 1015-1026.
116. 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. *The Lancet. Oncology* 2017; 18(3): 312-322.
117. Genentech, Inc. Food and Drug Administration (FDA). Full Prescribing Information. **TECENTRIQ** (Atezolizumab). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761034s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761034s001lbl.pdf), [Aufgerufen am: 15.11.2018]. 2017

118. Balar, A. V., Castellano, D. E., O'Donnell, P. H., Grivas, P., Vuky, J. et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer: Results from the total KEYNOTE-052 study population. *J Clin Oncol.* 2017; 35(6\_suppl): 284-284.

119. Merck Sharp & Dohme Corp. Food and Drug Administration (FDA). Full Prescribing Information. KEYTRUDA (Pembrolizumab). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125514s0351bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s0351bl.pdf), [Aufgerufen am: 15.11.2018]. 2018

120. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Tecentriq. International non-proprietary name: atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0010. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0010-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf), [Aufgerufen 2018

121. European Medicines Agency (EMA). EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2018/05/WC500249798.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/05/WC500249798.pdf), [Aufgerufen 2018

122. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 574 Atezolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2122/2017-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Atezolizumab\\_D-314-Erstlinientherapie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2122/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-314-Erstlinientherapie.pdf), [Aufgerufen am: 15.11.2018]. 2017

123. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 575 Atezolizumab (Urothelkarzinom nach Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2123/2017-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Atezolizumab-D-314-nach-Chemotherapie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2123/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab-D-314-nach-Chemotherapie.pdf), [Aufgerufen am: 15.11.2018]. 2017

124. International Collaboration of, T., Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working, P., European Organisation for, R., Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer, G., Australian Bladder Cancer Study, G. et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(16): 2171-2177.

125. Kitamura, H., Tsukamoto, T., Shibata, T., Masumori, N., Fujimoto, H. et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. *Annals of Oncology* 2014; 25(6): 1192-1198.

126. Osman, M. A., Gabr, A. M., Elkady, M. S. Neoadjuvant chemotherapy versus cystectomy in management of stages II, and III urinary bladder cancer. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica* 2014; 86(4): 278-83.

127. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Prävalenz der Harnblase (C67). Datenbankabfrage. Nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenstand: 29.11.2017; [Last Updated: 19.09.2018].

128. 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: 29.11.2017.; [Last Updated: 19.09.2018].

129. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenz des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnblase (C67). Datenbankabfrage. Nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenstand: 29.11.2017; [Last Updated: 19.09.2018].

130. Robert Koch-Institut (RKI). Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenz des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnblase (C67). Raten, nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenbankabfrage. Nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenstand: 29.11.2017. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html), [Aufgerufen 2017]

131. Roche Pharma AG; Technisches Dokument zur Erläuterung des epidemiologischen Modells zu Atezolizumab bei erwachsenen Patienten mit lokal-fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden; [Last Updated: 19.09.2018].

132. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Mortalität des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnblase (C67). Nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenstand: 29.11.2017; [Last Updated: 19.09.2018].

133. Tumorregister München. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertung Survival ICD-10 C66 Uretertumor. 2018. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC66\\_G-ICD-10-C66-Uretertumor-Survival.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC66_G-ICD-10-C66-Uretertumor-Survival.pdf), [Aufgerufen am: 12.06.2018]. 2018

134. Tumorregister München. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertung Survival ICD-10 C65 Nierenbeckentumor. 2018. URL: <http://www.tumorregister->

[muenchen.de/facts/surv/sC65\\_G-ICD-10-C65-Nierenbeckentumor-Survival.pdf](https://www.muenchen.de/facts/surv/sC65_G-ICD-10-C65-Nierenbeckentumor-Survival.pdf),  
[Aufgerufen am: 12.06.2018]. 2018

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

136. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Chicago, IL: p. 758. 2017.

137. 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.

138. 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.

139. Hautmann, R. E., de Petriconi, 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.

140. Launay-Vacher, V., Chatelut, E., Lichtman, S. M., Wildiers, H., Steer, C. et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2007; 18(8): 1314-21.

141. Galsky, M. D., Hahn, N. M., Rosenberg, J., Sonpavde, G., Hutson, T. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2432-8.

142. Pal, S. K., Ruel, N., Villegas, S., Chang, M., DeWalt, K. et al. CKD-EPI and cockcroft-gault equations identify similar candidates for neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *PLoS One* 2014; 9(4): e94471.

143. Tsao, C. K., Moshier, E., Seng, S. M., Godbold, J., Grossman, S. et al. Impact of the CKD-EPI equation for estimating renal function on eligibility for cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2012; 10(1): 15-20.

144. 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](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_033_12411.html), [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2017

145. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Atezolizumab (Urothelkarzinom) URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3256/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-314\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3256/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_BAnz.pdf), [Aufgerufen am: 05.11.2018]. 2018

### 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 3-20 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 0). 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 3-20: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.	In Zyklen (1.200 mg alle 3 Wochen)	17 Zyklen à 21 Tage	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Gemcitabin + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.	In Zyklen Gemcitabin: 1.125 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tagen 1, 8 und 15  Carboplatin: 365 mg/m <sup>2</sup> am Tag 1 oder am Tag 2	13 Zyklen à 28 Tage	Gemcitabin: 3 Tage je Zyklus <b>Carboplatin: 1 Tag je Zyklus</b>
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.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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 fortzuführen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt [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 Carbo/Gem

Wie in den Kapiteln 3.1.1 und 3.1.2 beschrieben, stellt die Kombination aus Carbo/Gem die einzige zVT für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem UC, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind, wird in der Fachinformation für Gemcitabin keine Dosierungsempfehlung gegeben. Laut Gemcitabin-Fachinformation liegen die empfohlenen Kombinationsdosierungen bei anderen Tumorentitäten zwischen 1.000 und 1.250 mg/m<sup>2</sup> KOF Gemcitabin [2]. Aus diesem Grund wird für das vorliegende Anwendungsgebiet ein Näherungswert von 1.125 mg/m<sup>2</sup> KOF angenommen, welcher den Mittelwert der Dosisspannen in anderen Tumorentitäten darstellt. Somit wird für alle weiteren Berechnungen eine Dosis von 1.125 mg/m<sup>2</sup> KOF angenommen.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen werden muss, dass die Patienten überwiegend niereninsuffizient sind, wird die Dosierung für Carboplatin nach der Calvert-Formel ausgerechnet:

$$\text{Dosis(mg)} = \text{Ziel AUC-Wert (mg/ml} \times \text{min)} \times (\text{GFR ml/min} + 25)$$

Bei einem AUC-Wert von 4-6 mg/ml und einem GFR-Wert von 30-60 ml/min [3] ergibt sich eine Spannweite von 220 bis 510 mg. Da für die Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet keine exakten Werte vorliegen, wird für die Berechnung der Einzeldosis von Carboplatin auf die Mitte der Spannweite von 365 mg/m<sup>2</sup> zurückgegriffen.

Carboplatin und Gemcitabin werden intravenös in einem Zyklus von 28 Tagen verabreicht, wobei Gemcitabin an den Tagen 1, 8 und 15 und Carboplatin ebenfalls an Tag 1 oder an Tag 2 verabreicht wird [2, 3]. Dies entspricht drei Behandlungstagen pro Zyklus für Gemcitabin und einem Behandlungstag pro Zyklus für Carboplatin für die Berechnung. Die Fachinformation enthält keine Angabe zur Dauer der Behandlung [2, 3].

Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 13 Zyklen entspricht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: 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 UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.	In Zyklen (1.200 mg alle 3 Wochen)	17
Gemcitabin + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.	In Zyklen Gemcitabin: 1.125 mg/m <sup>2</sup> KOF an Tagen 1, 8 und 15 Carboplatin: 365 mg/m <sup>2</sup> am Tag 1 oder am Tag 2	Gemcitabin: 39  Carboplatin: 13
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 3-22 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 3-22: 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.	17	1.200 mg	20.400 mg (17x 1.200 mg)
Gemcitabin + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.	39	Gemcitabin: 2.205 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 2.000 mg + 2 Durchstechflaschen mit 200 mg	Gemcitabin: 93.600 mg (39x 2.400 mg)
		13	Carboplatin: 715,4 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 150 mg	Carboplatin: 9.750 mg (13x 750 mg)
Berechnung inklusive des Verwurfs Alle Angaben in m <sup>2</sup> bzw. mg/m <sup>2</sup> beziehen sich auf die Körperoberfläche (KOF)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 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 [4]. 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 68,9% der Gesamtpopulation. Zur Ermittlung einer durchschnittlichen Körperoberfläche in der vorliegenden Indikation werden anhand dieser Verteilung und der geschlechtsspezifischen Durchschnittswerte gemäß Mikrozensus für Körpergröße (Männer=179 cm; Frauen=166 cm) und Gewicht (Männer=85,0 kg; Frauen=68,7 kg) indikationsspezifische Durchschnittswerte ermittelt. Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 79,9 kg ( $85,0 \text{ kg} \cdot 68,9\% + 68,7 \text{ kg} \cdot 31,1\% = 79,9 \text{ kg}$ ) und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 175 cm ( $179 \text{ cm} \cdot 68,9\% + 166 \text{ cm} \cdot 31,1\% = 174 \text{ cm}$ ). Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois [5] die durchschnittliche Körperoberfläche mit  $1,96 \text{ m}^2$  berechnet:

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

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.

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 [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 (17x 1.200 mg) Atezolizumab entspricht.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carbo/Gem**

Gemcitabin wird laut Fachinformation alle vier Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Laut Gemcitabin-Fachinformation liegen die empfohlenen Kombinationsdosierungen bei anderen Tumorentitäten zwischen 1.000 und 1.250 mg/m<sup>2</sup> KOF Gemcitabin [2]. Aus diesem Grund wird für das vorliegende Anwendungsgebiet ein

Näherungswert von  $1.125 \text{ mg/m}^2$  KOF angenommen, welcher den Mittelwert der Dosisspannen in anderen Tumorentitäten darstellt. Somit wird für alle weiteren Berechnungen eine Dosis von  $1.125 \text{ mg/m}^2$  KOF angenommen. Für Carboplatin beträgt die in der Fachinformation empfohlene Dosis  $365 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (vgl. Abschnitt 3.3.1 und [2]).

Mit  $1.125 \text{ mg/m}^2$  KOF Gemcitabin und  $365 \text{ mg/m}^2$  KOF Carboplatin errechnet sich eine benötigte Dosis von  $2.205 \text{ mg}$  Gemcitabin und  $715,4 \text{ mg}$  Carboplatin, wenn die indikationsspezifische durchschnittliche Körperoberfläche von  $1,96 \text{ m}^2$  eingesetzt wird, die auf den geschlechtsspezifischen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung [4], der geschlechtsspezifischen epidemiologischen Verteilung (vgl. Kapitel 3.2.3) und der Berechnung nach Du Bois & Du Bois [5] basiert.

Unter Berücksichtigung des Verwurfes ist daher für jeden Behandlungstag eine Durchstechflasche zu  $2.000 \text{ mg}$  sowie zwei Durchstechflaschen zu  $200 \text{ mg}$  Gemcitabin und eine Durchstechflasche mit  $600 \text{ mg}$  sowie eine Durchstechflasche mit  $150 \text{ mg}$  Carboplatin einzusetzen.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: 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	4.691,99 € (Tecentriq® 1.200 mg, 1 Durchstechflasche)	4.425,53 €
Gemcitabin (Hexal) + Carboplatin (Accord bzw. medac)	Gemcitabin 193,90 € (GEMCITABIN HEXAL® 2.000mg, 1 Durchstechflasche) 28,51 € (GEMCITABIN HEXAL® 200mg, 1 Durchstechflasche) Carboplatin 300,51 € (CARBOPLATIN Accord® 600 mg, 1 Durchstechflasche) 82,73 € (CARBOMEDAC® 150 mg, 1 Durchstechflasche)	183,45 €  25,91 €  285,00 €  77,56 €
Stand Lauer-Steuer: 15.11.2018		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 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 Lauersteuer vom 15.11.2018 wider. Ein möglicher Verwurf wurde hierbei berücksichtigt.

**Angaben zu den Kosten von Atezolizumab**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 4.691,99 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 264,69 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V [6, 7]

- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [6, 7]

Daraus ergibt sich ein Betrag von 4.425,53 €

**Angaben zu den Kosten von Carboplatin/Gemcitabin**

Für die Anwendung von Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin werden Durchstechflaschen zu 2.000 mg und 200 mg Gemcitabin und Durchstechflaschen zu 600 mg und 150 mg Carboplatin benötigt, die jeweils einzeln abgepackt sind. Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe [8] folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

Gemcitabin 2.000 mg mit 1 Durchstechflasche für 193,90 €

- 8,68 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V [6, 7]

- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [6, 7]

Daraus ergibt sich ein Betrag von 183,45 €

Gemcitabin 200 mg mit 1 Durchstechflasche für 28,51 €

- 0,83 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V [6, 7]

- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [6, 7]

Daraus ergibt sich ein Betrag von 25,91 €

Carboplatin 600 mg mit 1 Durchstechflasche für 300,51 €

- 13,74 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V [6, 7]

- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [6, 7]

Daraus ergibt sich ein Betrag von 285,00 €

Carboplatin 150 mg mit 1 Durchstechflasche für 82,73 €

- 3,40 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V [6, 7]

- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [6, 7]

Daraus ergibt sich ein Betrag von 77,56 €

### Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-24: 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 €
Gemcitabin + Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	4	52	4.212,00 €

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].

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

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

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

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des Apothekenverkaufspreises 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 € bzw. 81 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 0). 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 3-25: 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 UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5$ % aufweisen.	entfällt	-	-
Gemcitabin + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5$ % aufweisen.	Vollständiger Blutstatus	3	39
		Jaffé-Methode Kreatinin	1	13
		Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	1	13

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 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 Gemcitabin sollte laut Fachinformation vor jeder Behandlung ein Blutbild erstellt werden. Gemcitabin wird 3-mal innerhalb eines 4-wöchentlichen Zyklus verabreicht [2].

**Überwachung von Leber- und Nierenfunktion:**

Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen handelt es sich um Laborparameter, die in der klinischen Routine standardmäßig erhoben werden. Folgend werden die entsprechenden Werte (Leber: AST, ALT, GGT; Bilirubin, alkalische Phosphatase; Niere: Kreatinin) nur aufgeführt, wenn sie explizit in den Fachinformationen erwähnt sind oder sich aus dem Nebenwirkungsprofil einer Substanz ergeben.

Bei einer Therapie mit Carbo/Gem müssen Leber- und Nierenfunktion laut Fachinformationen regelmäßig überprüft werden. Mangels genauer Definition von „regelmäßig“ wird hier je eine Überprüfung pro Behandlungszyklus angesetzt [2, 3].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 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 3-26: 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 32066 Jaffé-Methode – Kreatinin	0,25 €
Überwachung der Leberwerte	
Bilirubin (EMB-GOP 32058)	0,25 €
Alkalische Phosphatase (EMB-GOP 32068)	0,25 €
AST (EBM-GOP 32069)	0,25 €
ALT (EBM-GOP 32070)	0,25 €
GGT (EBM-GOP 32071)	0,25 €
Summe Überwachung Leberwerte	1,25 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Grundlage für die Kostendarstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-26 stellt die für den ambulanten Bereich maßgebliche Vergütungsregelung, der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das Jahr 2018 dar [11]. Die dieser Kostendarstellung zugrunde liegenden EBM-Kennziffern sind ebenfalls in der Tabelle aufgeführt.

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-17 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-19 (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 3-27: 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	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.	entfällt	-	-
Gemcitabin + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.	Vollständiger Blutstatus	42,90 €	9.223,50 €- 16.173,30 €
		Jaffé-Methode Kreatinin	3,25 €	698,75 €- 1.225,25 €
		Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	16,25 €	3.493,75 €- 6.126,25 €
		Summe	62,40 €	13.416,00 €- 23.524,80 €

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 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 3-17, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19) 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 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.	76.441,01 € (75.234,01 €+ 1.207 €+ 0 €)	16.434.817 €- 28.818.261 €
Gemcitabin + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.	18.163,21 € (13.888,81 €+ 4.212,00 €+ 62,40 €)	3.905.090 €- 6.847.530 €
<sup>a</sup> Gesamtkosten (Arzneimittelkosten + Kosten sonstige GKV-Leistungen + Kosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) <sup>b</sup> Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-17, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19 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 für Patienten zur Verfügung, die nach einer Vorbehandlung mit Chemotherapie bzw. bei Patienten, die für die etablierte Standard-Erstlinientherapie (GC) nicht in Frage kommen und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen, eingesetzt werden kann [1]. Die Zulassung von Pembrolizumab stellt in der Erstlinienbehandlung eine weitere Alternative bereit.

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 Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind, 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 verlässliche Prognose zu 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](http://www.fachinfo.de)) bzw. auf der Homepage der einzelnen Hersteller zu finden sind.

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.2**

Die Eignung von DDD zur Bestimmung der Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde als nicht ausreichend eingestuft. Aus diesem Grund wurden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro Zyklus und Dosierung pro m<sup>2</sup> KOF verwendet. Zur Definition eines durchschnittlichen Patienten wird auf die indikationsspezifische Geschlechtsverteilung, die Daten des Statistischen Bundesamtes (Mikrozensus 2017) sowie auf die darauf basierende Formel von Du Bois & Du Bois zurückgegriffen [4, 5].

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.3**

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 15.11.2018) berechnet [8]. 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 [7]. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 15.11.2018 gelistete Wert zugrunde gelegt (1,77 €) [8]. Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für einen Standardpatienten mit einer KOF von 1,96 m<sup>2</sup> 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: 15.11.2018) berechnet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen EBM für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung für das Jahr 2018 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 zVT und die möglichen zusätzlich notwendigen medikamentösen GKV-Leistungen wurden unter Berücksichtigung des Verwurfes berechnet.

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.6**

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

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq®. Stand: Juli 2018. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 10.10.2018]. 2018

2. Fresenius Kabi Oncology Plc. Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. Stand Januar 2015. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 14.11.2018]. 2015

3. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. Stand Juni 2018. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 31.10.2018]. 2018

4. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung 2017. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile), [Aufgerufen am: 31.10.2018]. 2018

5. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. . Nutrition 1989; 5(5): 312-313.

6. 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](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf), [Aufgerufen am: 16.11.2018]. 2013

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](https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf), [Aufgerufen am: 20.08.2018]. 2017

8. Lauer-Fischer WEBAPO LAUER-Taxe zu Atezolizumab, Carboplatin und Gemcitabin. Stand 15.11.2018 2018.

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/downloads/39-261-2008/2014-06-19\\_AM-RL-XII\\_Trastuzumab-Emtansin\\_2014-01-01-D-084\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf), [Aufgerufen am: 15.11.2018]. 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/downloads/40-268-3578/2016-02-04\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_2015-07-15-D-184\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf), [Aufgerufen am: 16.11.2018]. 2016

11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 4/2018 [online]. Stand: 10.2018 URL: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_4\\_Quartal\\_2018.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2018.pdf), [Aufgerufen am: 05.11.2018]. 2018

### **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.

#### **PD-L1-Testung bei Patienten mit UC**

Patienten mit nicht vorbehandeltem UC sollten für eine Behandlung anhand einer, mittels eines validierten Tests bestätigten Tumor-PD-L1-Expression ausgewählt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### 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 dreiwöchiges Intervall zwischen den Dosen eingehalten wird.

*Dosisanpassung während der Behandlung*

Eine Dosisreduktion von Tecentriq<sup>®</sup> wird nicht empfohlen.

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

Tabelle 3-29: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
<b>Pneumonitis</b>	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 $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen
<b>Hepatitis</b>	Grad 2: (ALT oder AST $>3$ bis $5x$ obere Grenze des Normalwerts [ULN] oder 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 Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4: (ALT oder AST $>5x$ ULN oder Bilirubinwert im Blut $>3x$ ULN)	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen
<b>Kolitis</b>	Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um $\geq 4$ Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) oder 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 $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
<b>Hypothyreose oder Hyperthyreose</b>	Symptomatisch	Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen Hypothyreose: Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch eine Thyroxin-Ersatztherapie unter Kontrolle gebracht wurden und die TSH-Spiegel abnehmen Hyperthyreose: Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch ein Thyreostatikum unter Kontrolle gebracht wurden und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert
<b>Nebenniereninsuffizienz</b>	Symptomatisch	Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist
<b>Hypophysitis</b>	Grad 2 oder 3	Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen
<b>Typ-1-Diabetes mellitus</b>	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

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>	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
<b>Hautausschlag</b>	Grad 3	Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald der Hautausschlag abgeklungen ist und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen
<b>Myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom und Meningoenzephalitis</b>	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen
<b>Pankreatitis</b>	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel ( $>2x$ ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Serumamylase- und Lipase-Spiegel innerhalb von 12 Wochen wieder auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen
<b>Myokarditis</b>	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 und 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 oder 3	Behandlung unterbrechen bis sich die Nebenwirkungen innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 - 1 verbessert haben und die Kortikosteroid Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder wiederkehrende Grad 3	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen (außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können)
<b>Anmerkung: Nebenwirkungsgrade entsprechen den Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4) des National Cancer Instituts.</b>		

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

### Spezielle Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecentriq<sup>®</sup> 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  $\geq 65$  Jahren keine Dosisanpassung von Tecentriq<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> wurde bisher nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *ECOG-Performance-Status $\geq 2$ (Eastern Cooperative Oncology Group)*

Patienten mit einem ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  waren aus den klinischen Studien zu NSCLC und Zweitlinien-UC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

### Art der Anwendung

Tecentriq<sup>®</sup> wird intravenös angewendet. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden.

Die Initialdosis von Tecentriq<sup>®</sup> 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  $\geq 1$  Monat auszuschleichen. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien von Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit einer systemischen 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 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  $\geq 1$  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  $\leq 10$  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  $\geq 1$  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  $\leq 10$  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  $>5,0 \times$  ULN oder Bilirubin im Blut  $>3 \times$  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  $\geq 4$  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  $\geq 1$  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  $\leq 10$  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  $\geq 1$  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  $\leq 10$  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  $\geq 1$  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  $\leq 10$  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 (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.

#### 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 ( $>2x$  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  $\leq 10$  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.

### Immunvermittelte Myokarditis

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

Bei Myokarditis Grad 2 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. 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  $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Myokarditis Grad 3 oder 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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<sup>®</sup> verschreibt, muss mit der Fachinformation und den Behandlungsempfehlungen vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Tecentriq<sup>®</sup> 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

3 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 24 Stunden bei  $\leq 30$  °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 und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur ( $\leq 25$  °C) nicht überschreiten.

### **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 [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, Myokarditis 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
- Immunvermittelte Myokarditits
- 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

- Immunvermittelte Myokarditis
- Warnhinweis für die Patienten hinsichtlich der Wichtigkeit, den Arzt sofort aufzusuchen, wenn bei ihnen eines 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 3-30 dargestellt.

Tabelle 3-30 Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Hepatitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine identifizierten Risikofaktoren für die Entwicklung einer immunvermittelten Hepatitis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>Beobachtungsstudie zur Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung der wichtigen immunvermittelten Risiken Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes mellitus, Neuropathie, Meningoenzephalitis, Pankreatitis und infusionsbedingter Reaktionen, und wie diese zu behandeln sind.</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Pneumonitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Allgemeine Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für medikamenteninduzierte ILD assoziiert sein können, beinhalten: höheres Alter, männliches Geschlecht, bereits bestehende Lungenerkrankung, Rauchen, vorangegangene Strahlentherapie, vorangegangene oder begleitende Behandlung mit Medikamenten mit bekannter pulmonaler Toxizität (z. B. einige antimikrobielle, entzündungshemmende und kardiovaskuläre Arzneimittel, Biologika und Chemotherapeutika), entzündliche Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis und entzündliche Darmerkrankungen). Auch die zugrundeliegende maligne Erkrankung selbst kann das Risiko einer Pneumonitis erhöhen und die Diagnosestellung erschweren (Barber et al. 2011; Schwaiblmair et al. 2012).</p> <p>Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab eine immunvermittelte Pneumonitis zu entwickeln.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die</p>

	<p>Anwendung Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis“ beschrieben</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Kolitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab eine immunvermittelte Kolitis zu entwickeln.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis“ beschrieben</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Pankreatitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Weibliches Geschlecht, jüngeres Alter und bereits bestehende entzündliche Darmerkrankungen können mit einem erhöhten Risiko für medikamenteninduzierte Pankreatitis verbunden sein. (Nitsche et al. 2012, Vinklerova et al. 2010). Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab eine immunvermittelte Pankreatitis zu entwickeln.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen</p>

	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis“ beschrieben
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelter Diabetes mellitus</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Eine italienische Studie bei Erwachsenen im Alter zwischen 30 und 49 Jahren ergab, dass das Risiko für Typ-1-Diabetes bei Männern fast doppelt so hoch war wie bei Frauen (Ratenverhältnis: 1,70 [95% KI 1,21 - 2,38]). (Bruno et al. 2005). Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab einen immunvermittelten Diabetes zu entwickeln.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen  <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis“ beschrieben
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Hypothyreose</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Hypothyreose bei individuellen mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen  <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass

Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis“ beschrieben
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Hyperthyreose</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Hyperthyreose bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen  <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis“ beschrieben
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen  <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis“ beschrieben
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Hypophysitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien

Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Hypophysitis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis“ beschrieben</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermitteltes Guillain-Barré Syndrom</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung eines immunvermittelten Guillain-Barré Syndroms bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis“ beschrieben</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermitteltes Myasthenes Syndrom / Myasthenia gravis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung eines immunvermittelten Myasthenes Syndroms / Myasthenia gravis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4</p>

	<p>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis“ beschrieben</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Meningoenzephalitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Meningoenzephalitis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis“ beschrieben</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Infusionsbedingte Reaktionen</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern ist mit einem erhöhten Risiko für infusionsbedingte Reaktionen assoziiert. (Keating et al. 2014; Thompson et al. 2014). Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung von IRRs bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen</p>

	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis“ beschrieben
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Myokarditis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Myokarditis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b>  Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 –Nebenwirkungen  <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Beobachtungsstudie wie bei „immunvermittelte Hepatitis “ beschrieben
<b>Wichtiges potentielles Risiko: Anti-therapeutische Antikörper</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Risikofaktoren für die Entwicklung von ATAs sind derzeit nicht bekannt.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen  <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie GO28915 (OAK)
<b>Wichtiges potentielles Risiko: Embryo-fetale Toxizität</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Die Risikogruppe für das Auftreten von Atezolizumab-bezogener embryo-fetaler Toxizität umfasst weibliche Patienten mit

	gebärfähigem Potenzial und sich entwickelnde Föten, die während der Schwangerschaft Atezolizumab ausgesetzt sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine</p>
<b>Fehlende Information: Gleichzeitige Anwendung mit anderen immunmodulatorischen Arzneimitteln</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Dieses Sicherheitsbedenken, das als fehlende Information betrachtet wird, wird in der EU SmPC im Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise als eines der Ausschlusskriterien in dem Punkt „Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten“ genannt.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht zutreffend</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studie GO29322</p>
<b>Fehlende Information: Langzeitanwendung</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Vorgeschlagener Text in der EU SmPC Keiner</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Nicht zutreffend</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studien MO29983 und MO39171</p>
<b>Fehlende Information: Gleichzeitige Anwendung eines attenuierten Lebendimpfstoffes, der systemisch oder oral verabreicht wird</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Dieses Sicherheitsbedenken, das als fehlende Information betrachtet wird, wird in der EU SmPC im Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise als eines der Ausschlusskriterien in dem Punkt „Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten“ genannt.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht zutreffend</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studie GO28915 (OAK)</p>
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 [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 Pharma AG. Fachinformation Tecentriq®. Stand: Juli 2018. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 10.10.2018]. 2018

2. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Tecentriq®. Stand: Juli 2018. [Aufgerufen

3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. F. Hoffmann-La Roche Ltd. The EU Risk Management Plan for Tecentriq® / Atezolizumab. Version 3.2. Stand: 11.06.2018. [Aufgerufen am: 05.11.2018]. 2018