

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Roche Pharma AG

## **Modul 3A**

*Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin  
zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit  
einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen  
Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC)*

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 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	108
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	109
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	109
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	110
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	111

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Ursprüngliche Einteilung des inoperablen Lungenkarzinoms nach der Klassifikation der „Veterans Administration Lung Study Group“ (VALG) (48).....	15
Tabelle 3-2: Vom NCCN modifizierte Einteilung des inoperablen Lungenkarzinoms nach der Klassifikation der VALG (29) .....	15
Tabelle 3-3: Einteilung des Lungenkarzinoms nach der ursprünglichen TNM-Klassifikation (50).....	16
Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (57).....	17
Tabelle 3-5: Aktuelle Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms auf der Basis der TNM-Klassifikation nach UICC (57).....	19
Tabelle 3-6: Prävalenz der PD-L1-Expression bei Patienten der Studie IMpower133 (109)..	25
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz (roh, nicht standardisiert), getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen, bei ICD-10 C33 – 34 für die Jahre 2012 – 2014 (127).....	28
Tabelle 3-8: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen für das Lungenkarzinom (C33 – C34), Deutschland, 2014* .....	29
Tabelle 3-9: Beobachtetes (beob.) und relatives (rel.) Überleben von Patienten mit SCLC im Zeitraum 1998 – 2016 (N = 3.071), getrennt nach Stadieneinteilung (gemäß UICC 7)*...	31
Tabelle 3-10: Unsicherheitsspanne der Anteilswerte der Atezolizumab-Zielpopulation für das Jahr 2019 .....	36
Tabelle 3-11: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Zielpopulation.....	36
Tabelle 3-12: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen und der Zielpopulation von Atezolizumab für die Jahre 2019 – 2024 (126).....	38
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	39
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid infrage kommen, Prognose für 2019 .....	40
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	67

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	68
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	69
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	70
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	72
Tabelle 3-25: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq .....	78
Tabelle 3-26: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	95
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	110

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Altersstandardisierte Sterberaten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34), in Deutschland, Skandinavien und den USA, nach Geschlecht, 1970–2014. Statistisches Bundesamt, Association of the Nordic Cancer Registries (ANCR), Centers for Disease Control and Prevention (CDC; USA) (11).....	30
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells (UICC Stadium IV nach UICC 7).....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1L	Erstlinientherapie (First-line therapy)
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCR	Association of the Nordic Cancer Registries
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
beob.	beobachtet
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BSC	Best supportive care
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete response)
CT	Computertomografie/-gramm
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined daily dose)
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBUS	endobronchialer Ultraschall
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ES	Extensive Stage
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage (Extensive stage small cell lung cancer)
EU	Europäische Union
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE-Bund	Gesundheitsberichterstattung des Bundes

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GK	Gesetzliche Krankenkasse
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCP	Angehörige von Gesundheitsberufen (Health care professionals)
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor (Hepatocyte growth factor)
HR	Risikoquotient (Hazard ratio)
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Immunzelle (Immune cell)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IGFR	Insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 Rezeptor (Insulin like growth factor 1 receptor)
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial lung disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LC-NEC	Großzelliges, neuroendokrines Karzinom (Large-cell neuroendocrine carcinoma)
LDH	Laktatdehydrogenase
LS	Limited Stage
LS-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Limited Stage (Limited stage small cell lung cancer)
MRT	Magnetresonanztomografie/-gramm
mTOR	Mechanistic target of rapamycin kinase
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NET	Neuroendokriner Tumor (Neuroendocrine tumor)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objektive Ansprechrates (Objective response rate)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung (Prophylactic cranial irradiation)
PD-1	Programmed death 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomografie/-gramm
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial response)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
rel.	relativ
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of product characteristics)
TC	Tumorzelle (Tumor cell)
TKi	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VALG	Veterans Administration Lung Study Group
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular endothelial growth factor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
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 wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC)“ (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Behandlung mit Carboplatin und Etoposid.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

- Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid“ (2)

Ein weiteres Beratungsgespräch fand am 14. Februar 2019 statt (G-BA Beratungsanforderung 2018-B-259, 23.11.2018). In diesem Gespräch wurde die Aussage zur zVT aus der früheren Beratung bestätigt (3).

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

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

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 Erstlinientherapie des ES-SCLC in nationalen und internationalen Leitlinien sowie Literaturübersichten die stärkste(n) Empfehlung(en) vorliegt/vorliegen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>. [aufgerufen 18.09.2019].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2015-B-173; [Atezolizumab (MPDL3280A) zur Erstlinientherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms]; 08.04.2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2018-B-259; [Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „Extensive Stage“ (ES-SCLC)]; 14.03.2019.

## 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.*

Lungenkrebs ist mit weltweit über 1.500.000 Todesfällen pro Jahr die führende Ursache der tumorbedingten Mortalität (1, 2). Es werden aus historischen Gründen zwei histologische Hauptformen unterschieden: Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC = Non-small cell lung cancer), welches mit etwa 80 – 85% am häufigsten vertreten ist, und das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC = Small cell lung cancer), das mit 12 – 17% wesentlich seltener auftritt (3–6). In Deutschland gehört das SCLC mit ca. 10.000 Neuerkrankungen (Prognose des Robert Koch-Instituts für 2018) zu den Malignomen mittlerer Häufigkeit, stellt aber mit einer Mortalitätsrate von 95% die gefährlichste Lungenkrebsform dar (7, 8). Meist erkranken Patienten im Alter zwischen 60 und 80 Jahren an einem SCLC. Der Anteil der Frauen an den Neuerkrankungen hat sich in den letzten Dekaden deutlich erhöht und liegt in Deutschland derzeit bei annähernd 40% (9–12). In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA = United States of America) waren bereits um die Jahrtausendwende sogar etwa gleich viele Frauen wie Männer betroffen (8). Aufgrund seiner biologischen Eigenschaften spricht das SCLC in der Regel gut auf die Chemotherapie an. Nach der Erstlinientherapie tritt aber typischerweise rasch eine (ggf. erneute) Progression der Erkrankung auf, für die es nur noch sehr wenige therapeutische Optionen gibt (13–15).

#### Ätiopathogenese

Seit langem gilt Rauchen als Hauptrisikofaktor für das Entstehen von Lungenkarzinomen. Laut Risikobewertung der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC = International Agency for Research on Cancer) steigt das Risiko für Lungenkarzinome aller histologischen Zelltypen bei beiden Geschlechtern proportional mit steigender Exposition, d. h. mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten und der Dauer des Nikotinkonsums (16). Beispielsweise haben aktive männliche Raucher ein 24-fach höheres Risiko an Lungenkrebs zu erkranken, als lebenslange Nichtraucher (17). Auch bei Passivrauchern ist das Risiko erhöht (18). Als weitere Risikofaktoren gelten neben dem Rauchen die Belastung durch Radon und ionisierende Strahlen sowie partikuläre Luftverschmutzung und Dieselmotoremissionen (15). Da auch für diese Faktoren das Risiko mit Menge und Dauer der Exposition korreliert ist, sind insbesondere beruflich exponierte Personen gefährdet. Insgesamt wird die berufliche Belastung durch Kanzerogene für bis zu 30% aller Lungenkrebsfälle verantwortlich gemacht (19). Nicht von ungefähr gilt die sogenannte „Schneeberger Krankheit“, d. h. die Erkrankung von Arbeitern der Schneeberger Urangruben im Erzgebirge (20), als Prototyp des SCLC (21).

Über die deutlich dominierenden Einflüsse externer Noxen hinaus werden auch genetische Faktoren für die Lungenkrebsentstehung diskutiert. Genetische Faktoren können zu einer beschleunigten Akkumulation von Mutationen führen und tragen bei jüngeren Lungenkrebspatienten wahrscheinlich zu einem größeren Anteil zur Karzinogenese bei als bei älteren (15, 22). Die genannten Risikofaktoren treffen auf alle Lungenkarzinome zu, jedoch ist das SCLC fast ausnahmslos auf das Rauchen zurückzuführen (23). Etwa 95% der SCLC entwickeln sich aus bronchialen Epithelzellen, die restlichen 5% entstammen extrapulmonal aus dem Nasopharynx, dem Gastrointestinal- oder dem Urogenitaltrakt (24–26). Unabhängig von der Herkunft zeigen die SCLC ein einheitliches biologisches Verhalten und sind durch eine rasche Verdopplungszeit, eine große Wachstumsfraktion und die Tendenz zur raschen Fernmetastasierung (am häufigsten in Leber, Knochen, Gehirn, Lunge und Nebennieren) charakterisiert (27). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO = World Health Organization) klassifiziert das SCLC als Subtyp der neuroendokrinen Tumoren (NET = Neuroendocrine tumors), zu denen außer dem SCLC hauptsächlich typische und atypische Karzinoide sowie großzellige neuroendokrine Karzinome (LCNEC = Large-cell neuroendocrine carcinoma) gezählt werden (28). Für die Therapieentscheidung ist die Abgrenzung des SCLC von anderen NET bedeutsam (29).

Bei 10 – 30% der SCLC-Patienten werden im Rahmen der pathohistologischen Untersuchung auch Komponenten eines NSCLC gefunden (14, 30). Solche Mischformen kommen häufiger bei vorbehandelten Patienten vor. Dies wird als Hinweis dafür angesehen, dass die pulmonale Karzinogenese aus pluripotenten Stammzellen hervorgeht, welche sich auf unterschiedlichen Wegen weiterentwickeln (24, 25). Trotz der nicht seltenen Mischformen ist die Abgrenzung von kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Lungenkrebs sowohl histologisch als auch zytologisch mit hoher Zuverlässigkeit möglich (31).

### **Klinische Symptomatik und Diagnose**

Ein SCLC wird häufig, bei etwa 60 – 70% der Patienten, erst im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC bzw. IASLC-Stadium IV) diagnostiziert (30, 32, 33). Ein effektives Screening zur Früherkennung gibt es nicht (15, 34). Aufgrund der Aggressivität und des raschen Wachstums von SCLC ist bei zahlreichen Patienten eine Tumorentwicklung zwischen den Screening-Untersuchungen wahrscheinlich, so dass fraglich ist, ob beispielsweise ein jährliches Screening zur erwünschten Senkung der SCLC-Mortalität beitragen könnte (34–36).

Die klinische Symptomatik des SCLC hängt vom Ausbreitungsgrad des Tumors ab. Lokal begrenzte Primärtumoren können zu Husten, teilweise mit Blutauswurf, keuchendem Atem, Dyspnoe und durch eine postobstruktive Pneumonie auch zu Fieber führen. Bei Invasion des Primärtumors oder regionaler Lymphknotenmetastasen ist das Auftreten von Heiserkeit, Zwerchfellhochstand, Schluckstörungen, Brustschmerzen, oberer Einflusstauung, Perikardergüssen oder Vergrößerungen der zervikalen oder supraklavikulären Lymphknoten möglich (29). Die Symptomatik von extrathorakalen Metastasen richtet sich nach dem befallenen Organ.

Zahlreiche Patienten stellen sich erstmalig mit Gewichtsverlust, Schwäche, Knochenschmerzen und neurologischen Symptomen aufgrund eines fortgeschrittenen, metastasierten SCLC vor (29); insgesamt weisen 60 – 70% der Patienten bei der Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung auf (30, 32, 33). Der rechte Lungenflügel ist mit

56,2% etwas häufiger betroffen; 22,0% der SCLC werden in den Hauptbronchien gefunden, und die oberen Lungenlappen sind besonders prädisponiert (33).

Wegen des neuroendokrinen Charakters des SCLC geht die Erkrankung bei bis zu 10% der Patienten (37) mit einer Reihe neurologischer und endokriner paraneoplastischer Syndrome einher, ohne dass deren Auftreten Hinweise auf eine Metastasierung oder Unheilbarkeit des Lungenkarzinoms liefert (38–40). Die endokrinen Syndrome entstehen aufgrund einer ektopischen Hormonproduktion beispielsweise von Vasopressin bzw. antidiuretischem Hormon (ADH) beim Schwartz-Bartter-Syndrom (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion [SIADH]) oder dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH) beim Morbus Cushing. Die noch selteneren neurologischen Syndrome wie subakute Kleinhirndegeneration, Enzephalomyelitis, sensorische Neuropathie oder Eaton-Lambert-Syndrom werden durch Kreuzreaktionen von Antikörpern mit Karzinomantigenen und neuronalen Ribonukleinsäure- (RNA = Ribonucleic acid) bindenden Proteinen verursacht (38, 41–43).

Die Verdachtsdiagnose SCLC stützt sich auf den bildgebenden Nachweis einer thorakalen Raumforderung durch Röntgen des Thorax in zwei Ebenen, gefolgt von einem Kontrastmittel-Computertomogramm (CT) oder alternativ einem Magnetresonanztomogramm (MRT) von Thorax und Oberbauch. Zum Ausschluss einer Organmetastasierung schließen sich gegebenenfalls CT-/MRT-Untersuchungen des Abdomens und/oder Schädels oder eine Knochenszintigraphie an. Die weitere Diagnostik der intrathorakalen Tumorausbreitung liefert insbesondere die Grundlage einer eventuell möglichen Therapieentscheidung für eine kurative Behandlung resezierbarer und/oder lokal bestrahlbarer Tumore. Hierfür stehen Positronen-Emissions-Computertomografie (PET-CT), endoskopische Ultraschall (EUS)-geführte Feinnadelbiopsie bzw. endobronchialer Ultraschall (EBUS) mit transbronchialer Nadelaspiration, Mediastinoskopie, Pleurapunktion und Thorakoskopie zur Verfügung (4, 29).

Die Diagnosesicherung erfolgt pathohistologisch und/oder zytologisch im Rahmen einer Bronchoskopie mit Biopsie und/oder transthorakaler Biopsie, Mediastinoskopie oder Thorakoskopie (4, 29). Histologisch sind die Tumorzellen des SCLC im Gegensatz zu den zytoplasmareichen, nukleolushaltigen NSCLC-Zellen klein, spindelförmig, dicht gepackt mit schlecht definierten Zellgrenzen und weisen wenig Zytoplasma auf. Im Zellkern ist fein granuliertes Chromatin erkennbar, und der Nukleolus fehlt oder ist unscheinbar (44, 45). Häufig sieht man Mitosen ( $>10/2 \text{ mm}^2$ ), deren Rate ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal gegenüber atypischen und typischen Karzinoiden darstellt (28, 29, 33). Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass die weitere morphologische Diagnostik durch das Auftreten von Quetschartefakten erschwert sein kann (30, 46, 47).

Die Diagnostik sollte bis zum Nachweis/Ausschluss einer Metastasierung und bei fehlender Metastasierung bis zur Klärung der Kriterien Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Metastasierung (TNM-Kriterien) vorangetrieben werden (4, 29). Dabei ist es aufgrund des aggressiven Fortschreitens des SCLC entscheidend, dass durch diagnostische Maßnahmen – gleich welcher Art – der Beginn der Therapie nicht hinausgezögert wird (15).

## Stadieneinteilung

Im Gegensatz zum NSCLC gibt es für das SCLC bis heute keine weltweit anerkannte bzw. praktizierte einheitliche Stadieneinteilung. Ursprünglich wurden alle Lungenkarzinome nach der 1957 eingeführten Klassifikation der „Veterans Administration Lung Study Group“ (VALG) unterteilt (48). Diese Klassifikation ist an den – seinerzeit äußerst limitierten – therapeutischen Optionen beim inoperablen Lungenkarzinom orientiert und sieht lediglich zwei Gruppen vor: Patienten, deren Tumor mit einem tolerablen Bestrahlungsfeld abgedeckt werden kann („Limited Stage“, LS) und solche, bei denen dies nicht der Fall ist („Extensive Stage“, ES) (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Ursprüngliche Einteilung des inoperablen Lungenkarzinoms nach der Klassifikation der „Veterans Administration Lung Study Group“ (VALG) (48)

Kategorie	Beschreibung
Limited Stage	Beschränkung der Erkrankung auf die ipsilaterale Lunge
Extensive Stage	Ausdehnung über die ipsilaterale Lunge hinaus, Beteiligung der kontralateralen Lunge, Pleuraerguss, Perikarderguss oder hämatogene Ausbreitung.
VALG: Veterans Administration Lung Study Group	

Die VALG-Klassifikation wurde im Jahr 1989 dahingehend überarbeitet, dass das Stadium ES dem klinischen Stadium IV der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) entspricht (49), und wird seither auch überwiegend in dieser Form angewendet (38). In einer vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) revidierten Version wird die VALG-Klassifizierung in 2 Stufen beibehalten, aber stärker an den therapeutischen Möglichkeiten orientiert; diese Version der Klassifikation ist beim SCLC bis heute im klinischen Alltag gebräuchlich (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Vom NCCN modifizierte Einteilung des inoperablen Lungenkarzinoms nach der Klassifikation der VALG (29)

Kategorie	Beschreibung
Limited Stage	SCLC der UICC-Stadien I, II und III, die mit einer Strahlentherapie behandelt werden können. Dieses Stadium umfasst nicht T3- und T4-Tumore mit multiplen Lungenknoten oder Tumore bzw. befallene Lymphknoten, die nicht mit einem tolerablen Bestrahlungsplan abgedeckt werden können.
Extensive Stage	SCLC des Stadiums IV oder T3- und T4-Tumore mit multiplen Lungenknoten oder Tumore bzw. befallene Lymphknoten, die nicht mit einem tolerablen Bestrahlungsplan abgedeckt werden können
NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; VALG: Veterans Administration Lung Study Group	



Erstmals wurde im Jahr 1986 (50) eine für die Lungenkarzinome weltweit gültige Stadieneinteilung nach dem 1946 definierten TNM-System (51) eingeführt. Diese Einteilung sah folgende Stadien vor (Tabelle 3-3):

Tabelle 3-3: Einteilung des Lungenkarzinoms nach der ursprünglichen TNM-Klassifikation (50)

<b>Stadiengruppierung TNM</b>	<b>T-Stadium</b>	<b>N-Stadium</b>	<b>M-Stadium</b>
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stadium IIIB	Jedes T	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

TNM: Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Metastasierung

Während die erheblichen therapeutischen Fortschritte beim NSCLC immer wieder feinere und modifizierte Stadieneinteilungen erforderlich gemacht haben, hat sich beim SCLC die VALG-Klassifikation im klinischen Alltag bis heute gehalten, besonders in Hinblick auf die Planung einer Radiotherapie (im Allgemeinen nur LS-Patienten). Nach der Diagnose des Patienten im Stadium ES kann in der Regel auf ein weiteres Staging, mit Ausnahme der kranialen Bildgebung, verzichtet werden (7). Dennoch ist die Einstufung nach dem TNM-System der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) bzw. UICC sinnvoll, um beispielsweise Patienten im Stadium T1-2/N0 für die Chirurgie mit Radiotherapie zu selektieren (52). Außerdem erlaubt die TNM-Klassifikation eine deutlich bessere prognostische Beurteilung (53, 54). Beim ES-SCLC gibt es allerdings keinerlei therapeutische Konsequenzen einer Subklassifizierung, da die einzige therapeutische Option derzeit in der systemischen Chemotherapie – meist mit einer Platinverbindung und Etoposid – besteht (29).

Die IASLC/UICC-Klassifikation der Lungenkarzinome war im Laufe der Zeit diversen Modifikationen unterworfen, insbesondere in Bezug auf die Zuordnung zum Stadium M1/IV (54–56). Die aktuell geltende TNM- und klinische Klassifikation zeigen Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5.

Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (57)

<b>T: Tumorgröße und -ausdehnung</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden <i>oder</i> Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ <sup>a</sup>
T1	Tumor ≤3,0 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei) <sup>b</sup>
T1mi	Minimal invasives Adenokarzinom <sup>c</sup>
T1a	Tumor ≤1,0 cm in größter Ausdehnung
T1b	Tumor >1,0 cm, aber ≤2,0 cm in größter Ausdehnung <sup>b</sup>
T1c	Tumor >2,0 cm, aber ≤3,0 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor >3,0 cm, aber ≤5 cm in größter Ausdehnung <i>oder</i> Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen <sup>d</sup> : Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina ohne Befall der Carina Tumor infiltriert viszerale Pleura assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, entweder Teile der Lungen oder die ganzen Lungen einnehmend
T2a	Tumor >3,0 cm, aber ≤4 cm in größter Ausdehnung
T2b	Tumor >4,0 cm, aber ≤5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor >5 cm, aber ≤7 cm in größter Ausdehnung <i>oder</i> Tumor mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (eingeschlossen Sulcus superior-Tumoren), Nervus phrenicus, parietales Perikard <i>oder</i> separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
T4	Tumor >7 cm <i>oder</i> Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina <i>oder</i> vom Primärtumor getrennte(r) Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite
<b>N: Lymphknoten</b>	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

<b>M: Metastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss. <sup>e</sup>
M1b	Eine extrathorakale Metastase in einem Organ <sup>f</sup>
M1c	Multiple extrathorakale Metastasen in einem oder multiplen Organen

a: Schließt Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom in situ ein

b: Ein seltener, sich oberflächlich ausbreitender Tumor jeder Größe mit einer nur auf die Bronchialwand begrenzten Infiltration wird auch dann, wenn er sich weiter proximal ausdehnt, als T1 klassifiziert.

c: Solitäres Adenokarzinom (nicht mehr als 3 in der größten Ausdehnung, mit einem überwiegend lepidischen Wachstumsmuster und nicht mehr als 5 Invasion in größter Ausdehnung eines Herdes)

d: T2-Tumoren mit diesen Eigenschaften werden als T2a klassifiziert, wenn sie 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung sind oder wenn die Größe nicht zu bestimmen ist und als T2b, wenn sie größer als 4 cm, aber nicht größer als 5 cm sind.

e: Die meisten Pleuraergüsse bei Lungenkarzinomen sind durch den Tumor verursacht. Es gibt jedoch einige wenige Patienten, bei denen die mehrfache zytologische Untersuchung des Pleuraergusses negativ und der Erguss weder hämorrhagisch noch exsudativ ist. Wo diese Befunde und die klinische Beurteilung einen tumorbedingten Erguss ausschließen, sollte der Erguss als Kriterium der Klassifikation nicht berücksichtigt und der Patient als M0 eingestuft werden.

f: Dies schließt die Beteiligung eines nichtregionären Lymphknotens ein.

TNM: Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Metastasierung

Tabelle 3-5: Aktuelle Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms auf der Basis der TNM-Klassifikation nach UICC (57)

Stadiengruppierung UICC	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadium IA2	T1b	N0	M0
Stadium IA3	T1c	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T1a-c, T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a-c, T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T1a-c, T2a, b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
zStadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a, M1b
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1c

TNM: Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Metastasierung; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

### Verlauf der Erkrankung

Der Verlauf der Erkrankung ist durch das schnelle Tumorwachstum aufgrund der hohen Mitoserate und die frühzeitige Metastasierung geprägt. Das ES-SCLC ist eine sehr aggressive Tumorerkrankung und führt unbehandelt in der Regel nach wenigen Wochen bis Monaten zum Tod (58, 59). Neben den direkt durch den Tumor und seine Metastasen ausgelösten Symptomen wie Schluckstörungen, Brustschmerzen, Atemnot, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust wird das Krankheitsgeschehen häufig durch – nicht zuletzt mit dem Rauchen und dem Lebensalter assoziierte – kardiovaskuläre und pulmonale Komorbiditäten verkompliziert (4, 15). Im Stadium ES sind ein schlechter Allgemeinzustand, Gewichtsverlust und eine deutlich erhöhte Aktivität der Laktatdehydrogenase (LDH) als Marker für eine große Tumormasse prognostisch besonders ungünstig, während die Prognose bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand, mit normalen Kreatinin- und LDH-Spiegeln sowie nur einer Einzelmetastase etwas besser ist. Für Frauen unter 70 Jahren mit einem LS-SCLC im TNM-Stadium I und normaler LDH-Aktivität ist die Prognose vergleichsweise günstig (60, 61).

Jedoch ist auch bei frühzeitiger Entdeckung die 5-Jahres-Überlebensrate sehr gering und beträgt für das lokalisierte SCLC 27,3%, für das regional begrenzte SCLC 15,6% und für das SCLC mit Fernmetastasen 2,8% (62).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Das SCLC macht etwa 12 – 17% der Lungenkarzinome aus und stellt die mit Abstand gefährlichste Lungenkrebsart dar. Das typische Erkrankungsalter liegt bei 60 – 80 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, wobei sich dieser Unterschied in den letzten Dekaden verringert hat (9–12). Das SCLC wird weit überwiegend dem Einfluss externer Noxen wie Rauchen, ionisierender Strahlung oder anderen Schadstoffen in der Atemluft zugeschrieben (15).

Die Diagnose des SCLC wird aufgrund seines sehr raschen Wachstums häufig – in etwa 70 – 75% der Fälle – erst im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC bzw. IASLC-Stadium IV) gestellt (7, 32), in dem eine lokale Therapie durch Operation oder Bestrahlung schon nicht mehr in Frage kommt. In diesem Stadium steht zurzeit als einzige Option die Chemotherapie (meist bestehend aus einer Platinverbindung plus Etoposid) zur Verfügung. Auf diese Therapie spricht das SCLC meist an, es kommt allerdings typischerweise rasch zu einem Fortschreiten der Erkrankung, sodass die Prognose des SCLC sehr schlecht ist (6, 63).

Die Zielpopulation für eine Erstlinienbehandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin sind Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium Extensive Stage (53) (s. Tabelle 3-2), die in diesem Stadium noch keine systemische Therapie erhalten haben.

### **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.*

Das ES-SCLC ist eine sehr aggressive Tumorerkrankung und führt unbehandelt in der Regel nach wenigen Wochen bis Monaten zum Tod (58, 64). Als Option zur Behandlung des ES-SCLC stehen Patienten derzeit nur wenige Chemotherapien zur Verfügung (15). Das Ansprechen auf diese Therapien liegt zwar bei 60 – 70% (29), allerdings erleben die meisten Patienten nach dem Ansprechen ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung (7, 65, 66).

Aufgrund der hohen Aggressivität und schlechten Prognose des ES-SCLC ist die kurative Behandlung für Patienten kein primäres Therapieziel mehr. Ziel der Behandlung stellt eine effektive Palliation dar, die tumorbedingte Symptome reduzieren, die Lebensqualität erhalten, das Ansprechen und die daraus resultierende Zeit bis zum Progress, sowie die Überlebenszeit verlängern soll. Die Behandlung muss aufgrund des hoch aggressiven Verlaufs unverzüglich nach der Diagnosesicherung des SCLC eingeleitet werden; ein Zuwarten auf Ergebnisse

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

weiterer Testungen (etwa auf Programmed death-ligand 1 [PD-L1]-Expression bzw. Treibermutationen) ist wegen des zeitlichen Verzugs und der fehlenden therapeutischen Konsequenzen in der Regel nicht sinnvoll.

Neben den genannten Therapiezielen spielt bei der Therapieentscheidung für Arzt und Patient neben der Wirksamkeit auch die Verträglichkeit der Therapie eine entscheidende Rolle (15).

Im Gegensatz zum NSCLC wurden beim SCLC in den letzten Dekaden so gut wie keine therapeutischen Innovationen entwickelt und für den praktischen Einsatz zugelassen. Somit ist der therapeutische Bedarf noch immer sehr hoch.

Die Einführung der Chemotherapie in die SCLC-Behandlung hat zwischen 1970 und 1990 zu signifikanten Steigerungen des medianen Gesamtüberlebens und der 5-Jahres-Überlebensraten geführt (67). Seither stagnieren diese allerdings sowohl für LS- als auch für ES-Patienten (54).

Ein kurativer Ansatz der SCLC-Behandlung ist derzeit nur bei Patienten mit einem LS-SCLC, und hier besonders in den Stadien I-IIA (T1 – 2, N0, M0), erfolgversprechend, wenn unmittelbar nach der Diagnosestellung eine chirurgische Tumoresektion mit begleitender Chemoradiotherapie eingeleitet wird. Insgesamt kommen allerdings nur etwa 5% aller SCLC-Patienten hierfür in Frage (5). Die übrigen Patienten mit einem LS-SCLC werden nur mittels Chemotherapie und Radiotherapie behandelt. Liegt bereits das fortgeschrittene Stadium eines ES-SCLC vor, für welches wegen der Ausbreitung des Tumors eine lokale Bestrahlung nicht mehr in Frage kommt, bleibt bisher – außer der Teilnahme an klinischen Studien – als einzige Option die palliative Behandlung in Form der systemisch verabreichten Chemotherapie (12, 15, 34, 36, 68).

Die Kombinations-Chemotherapie mit einer Platinverbindung (Cisplatin oder Carboplatin) und Etoposid ist derzeit die einzige in Deutschland zugelassene und in Leitlinien empfohlene Therapie in der Erstlinienbehandlung des ES-SCLC (15, 69, 70) und gilt seit 20 Jahren unverändert als Goldstandard (14, 71).

Eine Meta-Analyse von 19 Studien zeigte im Jahr 2000, dass die Behandlung mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie älteren Therapieregimen in Bezug auf das Überleben der Patienten überlegen ist (72). In einer weiteren Meta-Analyse aus dem gleichen Jahr, in der die Daten aus 36 randomisierten kontrollierten Studien (RCT = Randomized controlled trial) zur Erstlinientherapie des SCLC mit Cisplatin und/oder Etoposid sowie anderen Regimen im Kontrollarm analysiert wurden, ergab sich ein Überlebensvorteil zugunsten von Etoposid allein oder in Kombination mit Cisplatin gegenüber Therapieformen ohne eine dieser beiden Substanzen (68).

Die Gabe von Cisplatin ist jedoch mit schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) assoziiert, darunter Übelkeit und Erbrechen, Polyneuropathie, Ototoxizität, Hämatoxizität, Einschränkung der Nierenfunktion, Elektrolytverschiebungen, Kardiotoxizität und Diarrhoe (4). Dosislimitierend ist vor allem die unter Cisplatin auftretende Nephrotoxizität (73). Carboplatin hat gegenüber Cisplatin ein bezüglich der klinischen Symptomatik günstigeres Nebenwirkungsprofil, d. h. die gastrointestinale, die Nephro- und die Neurotoxizität sind weniger ausgeprägt. Allerdings sind unerwünschte hämatologische Auswirkungen in Form

von Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie deutlich stärker und dosislimitierend (74–76).

In einer Meta-Analyse der patientenindividuellen Daten aus vier RCTs zur Chemotherapie des SCLC wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Cisplatin- (n=328) und Carboplatin-basierten Chemotherapie (n=335) verglichen. Das mediane Gesamtüberleben (OS = Overall survival) fiel mit 9,6 Monaten für Cisplatin und 9,4 Monaten für Carboplatin nicht signifikant unterschiedlich aus. Dies gilt auch für das mediane progressionsfreie Überleben (PFS = Progression-free survival) (5,5 vs. 5,3 Monate) und die mediane objektive Ansprechrates (ORR = Objective response rate) (67,1% vs. 66,0%). Auch die Stratifizierung nach Alter, Geschlecht, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) und Krankheits-Stadium konnte keine Unterschiede aufdecken. Allerdings war das Toxizitätsprofil signifikant unterschiedlich: Die nicht-hämatologische Toxizität war unter Cisplatin, die Hämatotoxizität dagegen unter Carboplatin deutlich ausgeprägter (77). Die Wirksamkeit beider Platinderivate scheint bei der Erstlinienbehandlung von SCLC-Patienten, auch im Stadium ES, gleichwertig zu sein (74, 75, 78). Aufgrund des besseren Verträglichkeitsprofils wird daher in der deutschen S3-Leitlinie die Kombination von Etoposid mit Carboplatin gegenüber der Kombination von Etoposid und Cisplatin präferiert (15).

Vorbehandelte Patienten, für die aufgrund Etoposid-bedingter Nebenwirkungen keine weitere Gabe der Kombinationstherapie Etoposid und Platin in Frage kommt, können in Deutschland nach Arzneimittelrichtlinie (Anlage VI zum Abschnitt K Off-Label Use) Irinotecan als Alternative erhalten. Irinotecan ist in Deutschland jedoch nicht zugelassen (79). Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse (80) zeigt, dass Patienten, die eine Irinotecan-basierte Kombinationstherapie erhielten, ein längeres Überleben hatten (HR [95% KI]: 0,85 [0,78; 0,92], p-Wert<0,0001) als Patienten, die mit einer Etoposid-basierten Kombinationstherapie behandelt wurden. In der Metaanalyse profitierten asiatische Patienten jedoch stärker von dem Überlebensvorteil als nicht asiatische Patienten. Irinotecan in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin führte im Vergleich zur Etoposid-basierten Kombinationstherapie zu mehr gastrointestinalen und weniger hämatologischen Nebenwirkungen (80). Irinotecan ist besonders bei Asiaten weniger hämatotoxisch als Etoposid + Platin, führt aber häufiger zu schwerer, bis hin zu unstillbarer fataler Diarrhoe (80). Daher empfiehlt das NCCN ebenso wie die deutsche S3-Leitlinie weiterhin die Behandlung mit Etoposid und einem Platinderivat als Therapie der Wahl für Patienten mit einem ES-SCLC (15, 29).

Bei allen SCLC-Patienten, die auf die Erstlinienbehandlung ansprechen, sollte eine prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI = Prophylactic cranial irradiation) in Erwägung gezogen werden, um der Gefahr der Entwicklung von Hirnmetastasen zu begegnen (5, 29, 81, 82). Die PCI kann das Mortalitätsrisiko und die Inzidenz von Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) reduzieren (82), ist aber mit kognitiven Dysfunktionen und einer Reduzierung der Lebensqualität assoziiert (83–85). Daher sollte die PCI nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit gutem Therapieansprechen (vollständiges Ansprechen [CR = Complete response] oder partielles Ansprechen [PR = Partial response]) sowie ungestörter neurokognitiver Funktion eingesetzt werden (29, 81). Sie ist daher bereits bei etwa 40% der LS-SCLC nicht indiziert (83). In Deutschland erhalten schätzungsweise 29%

der ES-SCLC Patienten eine PCI nach Ansprechen auf eine Erstlinien-Chemotherapie (86). Für alle Patienten, die sich nicht für die PCI eignen, wird eine engmaschige MRT-Kontrolle des Schädels angeraten (29, 81).

Insgesamt kann festgestellt werden, dass es in der Behandlung des ES-SCLC nur sehr wenige Behandlungsoptionen gibt. Zwar sprechen 60 – 70% der Patienten mit einem ES-SCLC auf die alleinige Etoposid/Platin-Therapie an (29). Jedoch kommt es bei der weit überwiegenden Mehrzahl dieser Patienten rasch zu einer Progression (7, 65, 66). Mit einer medianen Überlebenszeit von etwa 10 Monaten für mit Chemotherapie behandelte Patienten, (77, 87, 88) ist die Prognose für ES-SCLC Patienten sehr unbefriedigend und der Bedarf an neuen Therapien hoch.

Während in den letzten Jahren für die Behandlung des NSCLC durch die Einführung moderner Target- und Immuntherapien rapide Fortschritte gemacht wurden und sich die Prognose deutlich verbessert hat, blieben die therapeutischen Möglichkeiten bei einer Erkrankung an einem SCLC über die vergangenen 30 Jahre nahezu unverändert. Derzeit gibt es in Deutschland keine zugelassene zielgerichtete Target- oder Immuntherapie in der Behandlung des ES-SCLC.

Lungenkarzinome, einschließlich SCLC, sind durch eine große Genom-Instabilität charakterisiert und generieren daher wahrscheinlich eine Vielzahl tumorspezifischer Antigene (89). Zusätzlich trägt beim SCLC die karzinogene Wirkung des Rauchens zu einer höheren Mutationslast bei (90). Für das NSCLC wurde gezeigt, dass Raucher eine höhere Mutationslast aufweisen als Niemals-Raucher (91), was zur Entwicklung zahlreicher zielgerichteter Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKi) und deren Etablierung als therapeutischer Standard geführt hat (15). Daher nahm man an, dass auch Patienten mit einem SCLC wegen der hohen Mutationsraten der Tumoren und der nahezu durchgängigen Raucheranamnese von einer zielgerichteten Therapie profitieren. Jedoch verliefen klinische Studien mit über 60 Substanzen, unter ihnen Inhibitoren von VEGF (Vascular endothelial growth factor), IGFR (Insulin like growth factor 1 receptor), mTOR (Mechanistic target of rapamycin kinase), EGFR (Epidermal growth factor receptor) und HGF (Hepatocyte growth factor) sowie eine p53-Tumolvakzine, enttäuschend und konnten die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht erhöhen (92).

Erste Versuche, mit Immuntherapeutika die Erstlinientherapie des SCLC zu verbessern, sind ebenfalls gescheitert. In der Phase-III-Studie CheckMate-451 wurde als primärer Endpunkt das Gesamtüberleben bei PD-L1-unselektierten ES-SCLC-Patienten untersucht, die sequenziell nach einer Erstlinienbehandlung mit platinbasierter Chemotherapie Nivolumab oder Nivolumab/Ipilimumab oder Placebo erhielten (Maintenance Therapie) (93). Ende 2018 wurde bekanntgegeben, dass in der Studie der primäre Endpunkt Gesamtüberleben nicht erreicht werden konnte (94), wogegen sich im progressionsfreien Überleben in beiden Prüfarmen ein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo zeigte (95). Inwieweit dies mit der generell sehr niedrigen Expression des PD-L1 beim SCLC (96) zu tun hat, lässt sich derzeit in Ermangelung klinischer Daten noch nicht beurteilen.

Im Allgemeinen ist die prädiktive Aussagekraft des PD-L1-Status in Hinblick auf das Ansprechen auf die Therapie mit anti-PD-(L)1-Antikörpern stark von der Entität des Tumors abhängig. In der Gesamtschau über alle Entitäten ist eine prädiktive Aussagekraft sicher



vorhanden, allerdings in den meisten Indikationen nicht geeignet, um eine – positive oder negative – Therapieentscheidung zu rechtfertigen (97). Beim SCLC wird die Situation durch die begrenzte Verfügbarkeit von Gewebe, das für die PD-L1-Testung geeignet ist, sowie weitere Faktoren zusätzlich kompliziert. Hierfür sind mehrere Gründe zu nennen:

- Das SCLC sollte nach der Diagnosestellung unverzüglich behandelt werden (15), sodass zeitaufwendige zusätzliche diagnostische Maßnahmen – ohne derzeit vorliegende Hinweise auf wesentliche therapeutische Konsequenzen – problematisch sind (15). Derzeit dauert eine Biopsie mit anschließender Immunhistochemie (IHC)-Testung 4 – 5 Tage.
- Das SCLC kann durch verschiedene morphologische Methoden diagnostiziert werden, die teilweise keine IHC-Testung mit diagnostischen anti-PD-L1-Antikörpern erlauben oder bei denen die Testverfahren nicht validiert sind (z. B. zytologische Untersuchung von Spüllösungen, Punktaten oder bronchoskopisch durch Bürsten gewonnenen Zellen, Fixierung von Gewebebiopsien durch andere Medien als 4% gepuffertes Formalin) (15).
- Bei Biopsien des SCLC kommt es aufgrund der Gewebequalität vermehrt zu Quetschartefakten, die die histologische und immunhistochemische Aufbereitung und Untersuchung limitieren können (46, 98).
- Auch wenn auswertbares Gewebe vorliegt, ist die Expression des PD-L1 in Geweben von SCLC deutlich weniger stark ausgeprägt als bei anderen Entitäten (96, 99, 100). In zwei Studien wurde Gewebe von SCLC Patienten analysiert, als Ergebnis konnten nur geringe PD-L1 Positivitätsraten von 2,5% (n=39) (96) bis 14,7% (n=96) (99) identifiziert werden. Es gibt bislang auch für das SCLC noch keine publizierten Ergebnisse zum systematischen Vergleich der verschiedenen Assays, wie sie etwa beim NSCLC mit dem „Blueprint-Projekt“ vorgenommen werden (101).
- Das Problem der erschwerten Gewinnung von Gewebe, das für molekulare Analysen eventueller Targets geeignet ist, betrifft nicht nur PD-L1, sondern auch alle anderen IHC-Testverfahren (102).
- Unter einer platinhaltigen Chemotherapie wird bei vielen Tumoren die PD-L1-Expression hochreguliert (103–106), sodass die Aussagekraft der prätherapeutischen Expression in Bezug auf das Ansprechen auf die Kombination aus Chemotherapie und PD-L1-Blockade begrenzt ist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im Indikationsgebiet SCLC die Verfügbarkeit von für eine IHC-Testung geeignetem Gewebe in der klinischen Realität begrenzt ist. Gelingt es, auswertbare Gewebeproben zu biopsieren, ist die Wahrscheinlichkeit für eine positive PD-L1-Expression gering. Des Weiteren nimmt eine Biopsie mit anschließender IHC-Testung wertvolle Zeit in Anspruch, was zum in allen Leitlinien empfohlenen unverzüglichen Behandlungsbeginn im Widerspruch steht.

Aufgrund der genannten Gründe wurde das Protokoll der Studie IMpower133 mit Protokollversion 3 geändert (107). Das ursprüngliche Protokoll der Studie IMpower133 sah die Verfügbarkeit von für die PD-L1-Testung geeignetem Gewebe als verbindliches Einschlusskriterium vor (108). Um eine möglichst hohe Repräsentativität der

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

Studienpopulation in Bezug auf den diagnostischen und therapeutischen Alltag sicherzustellen, konnten nach der Protokolländerung auch Patienten ohne Vorliegen einer geeigneten Gewebeprobe eingeschlossen werden.

Aufgrund dieser Protokolländerung ist nicht bei allen Patienten der Studie IMpower133 für die PD-L1-Testung geeignetes Gewebe verfügbar. In Abhängigkeit vom „erlaubten“ Alter der Probe bei Testung war dies bei 34% (Gewebe weniger als 1 Jahr vor Testung entnommen) bzw. 42% (alle Patienten mit Gewebe für die Testung) der Fall. Die PD-L1-Expression war dabei insgesamt – wie auch schon in einigen publizierten Serien (96, 99) – niedrig (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prävalenz der PD-L1-Expression bei Patienten der Studie IMpower133 (109)

Kriterium	Placebo + CE n=202	Atezolizumab + CE n=201	Alle Patienten n=403
Kein für die Testung geeignetes Gewebe	109 (54,0%)	126 (62,7%)	235 (58,3%)
Gewebe verfügbar, das $\leq 1$ Jahr vor Testung gewonnen wurde (BEP1)	73 (36,1%)	64 (31,8%)	137 (34,0%)
TC $\geq$ 50% oder IC $\geq$ 50%	0	0	0
TC $\geq$ 25% oder IC $\geq$ 25%	0	1 (1,6%)	1 (0,7%)
TC $\geq$ 5% oder IC $\geq$ 5%	14 (19,2%)	15 (23,4%)	29 (21,2%)
TC $\geq$ 1% oder IC $\geq$ 1%	36 (49,3%)	36 (56,3%)	72 (52,6%)
TC<1% und IC<1%	37 (50,7%)	28 (43,8%)	65 (47,4%)
Gewebe verfügbar, unabhängig vom Entnahmezeitpunkt (BEP2)	93 (46,0%)	75 (37,3%)	168 (41,7%)
TC $\geq$ 50% oder IC $\geq$ 50%	0	0	0
TC $\geq$ 25% oder IC $\geq$ 25%	0	1 (1,3%)	1 (0,6%)
TC $\geq$ 5% oder IC $\geq$ 5%	22 (23,7%)	17 (22,7%)	39 (23,2%)
TC $\geq$ 1% oder IC $\geq$ 1%	51 (54,8%)	42 (56,0%)	93 (55,4%)
TC<1% und IC<1%	42 (45,2%)	33 (44,0%)	75 (44,6%)

CE: Carboplatin und Etoposid; IC: Immunzelle; TC: Tumorzelle

Die Analyse bestätigt, dass aufgrund der schwierigen Gewebegewinnung nur bei einem Teil der Patienten der PD-L1-Status bestimmt werden kann und bei jenen Patienten, bei denen dies möglich ist, die Expression eher gering ausfällt.

Auf Basis dieser Daten der 34% bzw. 42% der Patienten mit verfügbarem PD-L1 Status sind keine validen Auswertungen zur Bestimmung der prädiktiven Aussagekraft des PD-L1-Expressionsstatus möglich. Eine explorative Auswertung der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression zeigte inkonsistente Ergebnisse, die sich, wie erwartet, nicht im Sinne eines prädiktiven Einflusses der PD-L1-Expression auf das Ansprechen oder das Gesamtüberleben interpretieren lassen (109). Das Gleiche gilt im Übrigen auch für die Tumor-Mutationslast, die im Gegensatz zu einigen Studien aus anderen Anwendungsgebieten (110, 111) in der Studie IMpower133 beim SCLC keinerlei Einfluss auf die Wirksamkeit der Kombination von Atezolizumab mit der Chemotherapie ausübte (112).

Vor diesem Hintergrund ist das Fehlschlagen der alleinigen Immuntherapie beim SCLC nicht verwunderlich: Bei anderen Tumorentitäten – wie dem diesbezüglich besonders gründlich untersuchten NSCLC – findet sich bei Patienten mit stark ausgeprägter PD-L1-Expression eine sehr gute Wirksamkeit der Monotherapie mit Checkpoint-Inhibitoren (113), während diese bei Niedrigexprimierern zumindest in der Erstlinientherapie geringer zu sein scheint (114). Hier zeigen Kombinationen von PD-(L)1-Antikörpern mit einer Chemo- und ggf. anti-VEGF-Therapie deutlich bessere Ergebnisse (115–117). Die im Modul 2 des vorliegenden Dossiers beschriebene Rationale zur Kombination der Checkpointblockade mit einer Chemotherapie zur Überwindung der evasiven Mechanismen von Malignomen bietet hierfür eine plausible Erklärung. Demnach wäre eine Erklärung für die nicht ausreichende Wirksamkeit der alleinigen Checkpointblockade nach Induktions-Chemotherapie (wie im CheckMate-451-Schema), dass sich der Synergismus der Wirkmechanismen der zytotoxischen Chemotherapie und der Checkpointblockade nur bei gleichzeitigem Einsatz voll entfalten kann (siehe Modul 2 dieses Dossiers).

Bis zur Publikation der Studie IMpower133 gab es trotz intensiver Bemühungen keinen relevanten Fortschritt gegenüber der Standardtherapie mit Platin und Etoposid. Dies wird indirekt auch durch die Tatsache belegt, dass bei der im Jahr 2018 herausgegebenen, umfangreichen Bearbeitung und Aktualisierung der deutschen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ die Textpassagen, die sich mit dem SCLC auseinandersetzen, unverändert auf dem Stand des Jahres 2010 sind (15).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Kombination von Atezolizumab mit der Chemotherapie mit Etoposid und Carboplatin**

Im September 2018 wurde bekanntgegeben, dass die Studie IMpower133 ihre beiden co-primären Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben erreicht hat. In der Studie wurde gezeigt, dass ES-SCLC-Patienten, die mit Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin behandelt wurden, gegenüber Patienten, die nur Etoposid und Carboplatin erhalten hatten, klinisch signifikante Verbesserungen im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben aufweisen (112). Die Studie IMpower133 ist seit 20 Jahren die erste Studie, in der eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Therapie-Outcomes beim ES-SCLC gegenüber dem Goldstandard Etoposid plus Platin gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse der Studie wurden international als Durchbruch in der Arzneimittelentwicklung beim ES-SCLC gesehen und führten bereits vor Zulassung in den USA zur Aufnahme in die NCCN-Leitlinien als neuer Therapiestandard (118).

Die klinischen Verbesserungen konnten in der Studie IMpower133 für PD-L1-unselektierte Patienten gezeigt werden, was durch die synergetischen Effekte der parallelen Gabe von Atezolizumab in Kombination mit einer Kombinations-Chemotherapie erklärt werden kann. Die zytotoxische Kombinationschemotherapie führt zu einer massenhaften Apoptose von Tumorzellen und damit einem massiven Anfall von Tumorzell-Antigenen. Entsprechend werden zahlreiche reife zytotoxische T-Zellen in den Kreislauf freigesetzt, die mit dem entsprechenden Antigen „geprimed“ wurden und die verbleibende (oder rekurrierende) Tumorzellpopulation gezielt attackieren können. Durch die PD-L1-Blockade wird einerseits das Priming im Lymphknoten gefördert (119, 120), andererseits der evasive Mechanismus der PD-L1-Expression der Tumorzellen blockiert, sodass sich die Tumorzellen dem Angriff der T-Zellen nicht entziehen können (121, 122).

Durch diesen Wirkmechanismus kann die Kombination von Atezolizumab mit Etoposid plus Carboplatin das Sterberisiko der Patienten signifikant und klinisch bedeutsam um 30% (112) gegenüber dem Goldstandard Etoposid plus Carboplatin reduzieren. Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass diese Verbesserung im Überleben nicht mit einer schlechteren Verträglichkeit einhergeht. Des Weiteren ist es in der Palliation für den Patienten besonders wichtig, seine Lebensqualität zu erhalten. Die Studie IMpower133 hat gezeigt, dass sich die Lebensqualität von Patienten, die mit der Kombination von Atezolizumab mit Chemotherapie (Etoposid + Carboplatin) behandelt wurden, nicht verschlechtert hat (siehe Modul 4). Insgesamt ist die Kombinationstherapie von Atezolizumab mit Etoposid plus Carboplatin eine wichtige neue Therapieoption für Patienten und behandelnde Ärzte im ES-SCLC.

Von nationalen sowie internationalen Fachgesellschaften werden die Ergebnisse der IMpower133 als bahnbrechend angesehen und haben infolge dessen zu einem beschleunigten Zulassungsverfahren („Priority Review“) in den USA geführt (Zulassung durch die amerikanische Zulassungsbehörde [FDA = Food and Drug Administration] am 18. März 2019) (123).

Das IMpower133-Regime stellt den neuen Goldstandard in der Behandlung des ES-SCLC dar. Dies wird auch durch die rasche Aufnahme in die Therapieempfehlungen der Leitlinien bestätigt: Bereits mit der Version I.2019 (vom 10. Oktober 2018, d. h. etwa 2 Wochen nach Publikation der Ergebnisse und 5 Monate vor der erwarteten Zulassung durch die FDA) wurde die Kombination von Atezolizumab mit Etoposid und Carboplatin als präferiertes Regime (Kategorie 1) in die Leitlinie des NCCN aufgenommen (118). Es ist davon auszugehen, dass sich das IMpower133-Schema auch nach Zulassung in der EU rasch als neuer Therapiestandard etablieren wird.

### 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 im vorliegenden Dossier umfasst erwachsene Patienten mit einem SCLC im Extensive-Stage (Stadium IV nach UICC 8. Auflage, siehe 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation - Stadieneinteilung), die nicht mehr kurativ behandelt werden können und die für ihre Erkrankung in diesem Stadium bislang noch keine systemische Therapie erhalten haben (4, 124, 125). Da für Deutschland keine bundesweiten epidemiologischen Daten zum ES-SCLC vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität auf das Lungenkarzinom insgesamt, unabhängig von den histologischen Subtypen.

Zur besseren Lesbarkeit wurden die in den nachfolgenden Kapiteln 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 berichteten Anteilswerte und Rechenergebnisse auf eine Nachkommastelle aufgerundet dargestellt; im Modell wird mit den exakten Werten gerechnet (126).

### Prävalenz des Lungenkarzinoms

In Deutschland lag die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose <5 Jahre zurückliegt) für bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD]-10 C33.0 – C34.0) im Jahr 2014 bei 49.435 erkrankten Männern und 32.085 erkrankten Frauen (siehe Tabelle 3-7; gezeigt sind die drei letzten verfügbaren Jahre) (127).

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz (roh, nicht standardisiert), getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen, bei ICD-10 C33 – 34 für die Jahre 2012 – 2014 (127)

Altersgruppen	2012		2013		2014	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
0–44	853	704	797	666	763	605
45–54	4.087	4.545	4.102	4.433	4.059	4.304
55–64	8.162	12.051	8.634	12.385	8.896	12.418
65–74	9.704	18.658	9.972	18.157	10.238	17.588
75+	7.606	14.230	7.913	14.421	8.129	14.520
5-Jahres-Prävalenz	30.412	50.188	31.418	50.062	32.085	49.435
ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems						

Die Altersgruppen der 65- bis 74-Jährigen weisen die höchsten 5-Jahres-Prävalenzen (roh, nicht standardisiert) für das Lungenkarzinom sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf. Insgesamt betrachtet ist bei Frauen von 2012 bis 2014 eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten, bei Männern eine leichte Abnahme (siehe Tabelle 3-7).

### Inzidenz des Lungenkarzinoms

Im Jahr 2014 wurden vom Robert Koch-Institut (RKI) 34.559 neuerkrankte Männer und 19.276 neuerkrankte Frauen erfasst (9). Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) gibt für das Jahr 2014 in etwa vergleichbare Zahlen an: 33.356 neuerkrankte Männer und 17.215 neuerkrankte Frauen (10). Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI 36.200 Neuerkrankungen bei Männern und 23.700 Neuerkrankungen bei Frauen (siehe Tabelle 3-8) (11).

Tabelle 3-8: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen für das Lungenkarzinom (C33 – C34), Deutschland, 2014\*

Neuerkrankungen	Frauen	Männer
Absolute Zahl, RKI	19.276	34.559
Absolute Zahl, GEKID	17.215	33.356
Mittleres Erkrankungsalter	69	70
Aktueller Trend**	+3,1%	-1,2%
Prognose für 2020 (absolute Zahl)	23.700	36.200
* Eigene Darstellung unter Verwendung folgender Quellen: (9–12).		
** Durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 2003 und 2013.		
GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; RKI: Robert Koch-Institut		

Seit Ende der 1990er Jahre werden eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen beobachtet. Dies lässt sich auf die unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten beider Geschlechter zurückführen. Die gegenläufige Entwicklung der Erkrankungsraten bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft (zunächst) noch fortsetzen (11, 12). Der Tabakkonsum ist mittlerweile auch bei Frauen rückläufig. Durch die lange Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung werden sinkende Raucheranteile bei Jugendlichen erst in einigen Jahrzehnten einen spürbaren Effekt auf die Erkrankungsraten haben (11).

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2014 für Männer bei 70 und für Frauen bei 69 Jahren (12). Die Anzahl der an einem Lungenkarzinom neu erkrankten Personen steigt mit zunehmendem Alter an. Dies lässt sich an den alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten ablesen: In den Jahren 2013 und 2014 ist bei Männern die Altersgruppe der 80 – 84-Jährigen am stärksten von Neuerkrankungen an bösartigen Neubildungen der Trachea, den Bronchien oder der Lunge betroffen. Bei Frauen sind es die Altersgruppen 65 – 69 Jahre und 70 – 74 Jahre (128).

### Mortalität des Lungenkarzinoms

Laut RKI ist das Lungenkarzinom mit 24,4% die mit Abstand häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und mit 15,3% die zweithäufigste bei Frauen (12).

Im Jahr 2016 verstarben laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) insgesamt 45.776 Personen an einem Lungenkarzinom (29.305 Männer und 16.471 Frauen; ICD-10 C33-34) (129). Die 5-Jahres-Überlebensrate von 21,0% bei Frauen und 16,0% bei Männern zeigt, dass das Lungenkarzinom nach wie vor zu den prognostisch ungünstigsten Tumoren gehört (11).

Wie in Abbildung 3-1 zu sehen ist, steigen die Mortalitätsraten für Frauen in Deutschland an. Die Mortalitätsraten der Männer sind hingegen in den letzten Dekaden leicht rückläufig.

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

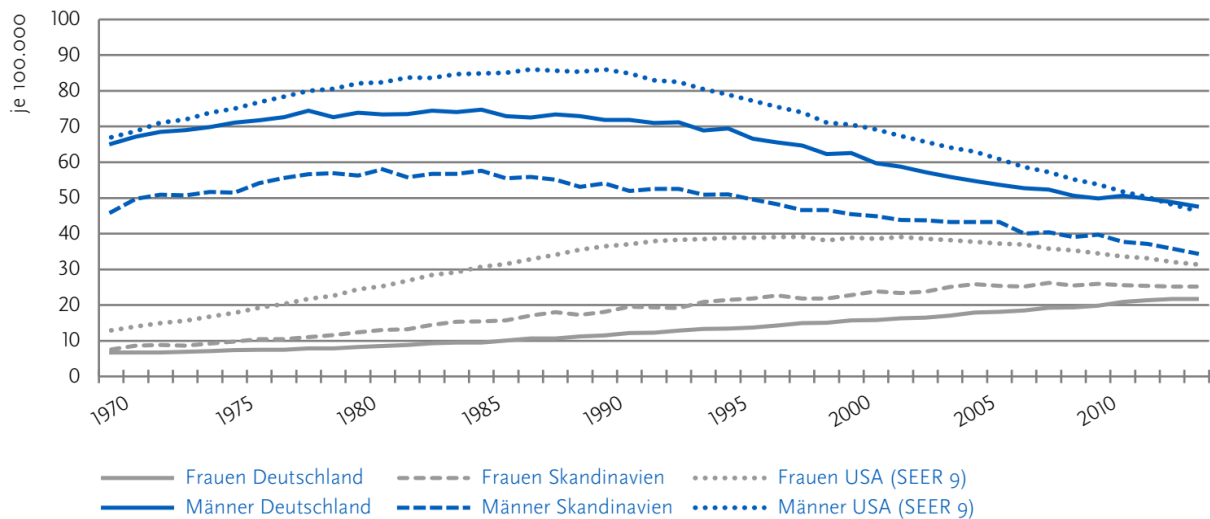


Abbildung 3-1: Altersstandardisierte Sterberaten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34), in Deutschland, Skandinavien und den USA, nach Geschlecht, 1970–2014. Statistisches Bundesamt, Association of the Nordic Cancer Registries (ANCR), Centers for Disease Control and Prevention (CDC; USA) (11).

ANCR: Association of the Nordic Cancer Registries; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Das Überleben der Patienten ist stark davon abhängig, in welchem Stadium die Erkrankung diagnostiziert wird. Angaben hierzu, getrennt nach Stadien, sind einzig den Berichten des Tumorregisters München zu entnehmen. Die SCLC-spezifischen Auswertungen des Tumorregisters München (TRM) zeigen, dass das relative Überleben von Patienten mit SCLC im UICC Stadium IV nach einem Jahr noch 27,3%, nach 5 Jahren lediglich noch 3,0% beträgt (siehe Tabelle 3-9) (130).

Bei der relativen Überlebensrate wird die beobachtete Rate durch die erwartete Überlebensrate einer nicht krebserkrankten Population dividiert, weshalb diese nur SCLC-bedingtes Versterben berücksichtigt. Die beobachtete Überlebensrate hingegen unterscheidet nicht, ob die Krebserkrankung oder andere Ursachen für das Versterben verantwortlich waren.

Tabelle 3-9: Beobachtetes (beob.) und relatives (rel.) Überleben von Patienten mit SCLC im Zeitraum 1998 – 2016 (N = 3.071), getrennt nach Stadieneinteilung (gemäß UICC 7)\*

Jahre	UICC-Stadium							
	I n=48		II n=50		III n=374		IV n=2.599	
	beob.%	rel.%	beob.%	rel.%	beob.%	rel.%	beob.%	rel.%
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	77,0	77,3	65,6	66,5	56,3	57,1	26,7	27,3
2	63,9	66,1			24,7	25,4	7,3	7,6
3	47,8	48,3			16,3	16,7	4,8	5,0
4					11,7	12,2	3,2	3,4
5					11,3	11,7	2,8	3,0

\* Eigene Darstellung unter Verwendung folgender Quelle: (130)  
n: Anzahl der Patienten im jeweiligen Stadium; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

### Modellierung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet

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

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

Krankheitsspezifische Mortalitätsraten eignen sich grundsätzlich zur Schätzung von Zielpopulationen mit raschem und/oder aggressivem Krankheitsverlauf oder bei Patientenpopulationen mit nur noch geringer Restlebenszeit. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die Erstlinientherapie eines Lungenkrebs-Subtyps (ES-SCLC) mit einem sehr aggressivem Krankheitsverlauf, weswegen sich auch krankheitsspezifische Mortalitätsraten prinzipiell zur Schätzung dieser Zielpopulation eignen.

Die Todesursache ist jedoch nicht bei allen Patienten unmittelbar auf ihre Erkrankung zurückzuführen, daher weisen Mortalitätsdaten eine größere Unsicherheit bezüglich der Rückschlüsse auf die frühen Stadien der Erkrankung und der Therapielinie auf als Inzidenzraten. Für die Berechnung der Zielpopulation werden deshalb alle Angaben basierend auf der Inzidenz des Lungenkarzinoms abgeleitet. Die Wahl eines inzidenzbasierten Modells wurde bereits in früheren Dossiers verwendet und seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des G-BA anerkannt (131–133).



Für die Berechnung der Zielpopulation werden alle Patienten mit erstmaliger Diagnose eines ES-SCLC (Stadium IV) berücksichtigt. Die Dokumentation der Inzidenz vernachlässigt jedoch Patienten, die aus frühen Stadien (LS-SCLC, Stadien I – IIIC) im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression erleiden. Um einer Unterschätzung der Population durch ein reines Inzidenzmodell entgegenzuwirken, werden die Anteile der Patienten mit Erstdiagnose eines LS-SCLC, die im Verlauf ihrer Erkrankung in das ES-SCLC übergehen, hinzugerechnet.

Die aktuellen Inzidenzangaben für das Lungenkarzinom reichen bis zum Jahr 2014. Vom RKI liegt derzeit eine Prognose bis zum Jahr 2020 vor (11). Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch einen prädiktiven Teil, der fünf Jahre in die Zukunft prognostiziert.

### **Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen**

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Atezolizumab umfasst erwachsene Patienten. Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation werden Kinder und Jugendliche nicht herausgerechnet, da aus den altersspezifischen Inzidenzen deutlich wird, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist (126). Es wird weiterhin angenommen, dass grundsätzlich alle neu diagnostizierten ES-SCLC Patienten für eine Erstlinienbehandlung mit Atezolizumab in Frage kommen.

### **Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte (siehe auch Abbildung 3-2):**

- (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms
- (2) Berechnung des Anteils der SCLC-Patienten
- (3) Berechnung des Anteils der ES-SCLC-Patienten
  - a. Neu diagnostizierte Patienten im Extensive-Stage (Stadium IV)
  - b. Patienten, die nach Erstdiagnose im Limited-Stage (Stadium I bis IIIC) im Verlauf ihrer Erkrankungen in das Extensive-Stage übergehen

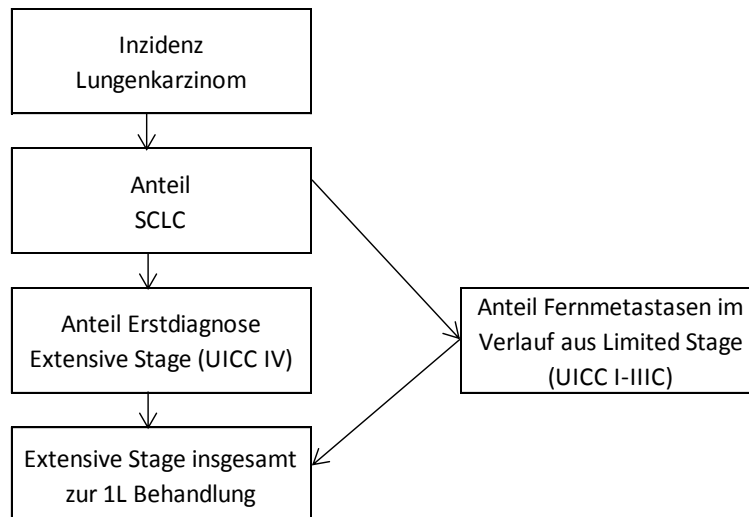


Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells (UICC Stadium IV nach UICC 7)

1L: Erstlinientherapie; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Im Folgenden wird bei jedem Schritt der plausibelste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss wird eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen. Eine detaillierte Beschreibung des Modells ist im Technischen Dokument in Modul 5 dieses Dokuments enthalten (126).

#### ***Ad (1) Anzahl der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms***

Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990, ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011 (134, 135). Für die Prognosen ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W2015) verwendet (136).

Zunächst wurden die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Lungenkrebses basierend auf den Jahren 2004 – 2014 bis zum Jahr 2024 durch Extrapolation prognostiziert (128). Dies wurde für Männer und Frauen aufgrund der unterschiedlichen Entwicklungen der Inzidenzraten separat durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um die unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten und deren Auswirkungen auf die Inzidenzraten in der Prognose adäquat abzubilden (126).

Um die absoluten Neuerkrankungsfälle zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert. Basierend auf dieser Berechnung entspricht dies 23.498 neuerkrankten Frauen bzw. 36.302 neuerkrankten Männern im Jahr 2019.

In Summe ergibt sich für das Jahr 2019 eine geschätzte Anzahl von 59.800 Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms.

#### ***Ad (2) Berechnung des Anteils der SCLC-Patienten***

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit SCLC wurden Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) herangezogen. Datengrundlage der ADT bilden

31 klinische Register aus 11 Bundesländern. Von 2000 – 2014 wurden 207.862 Datensätze gesammelt. Hiervon hatten 15,8% der Männer und 17,2% der Frauen mit Lungenkarzinom ein SCLC (32). Auch das RKI berichtet in einer Zusatzauswertung zum Bericht „Krebs in Deutschland 2013/2014“ Anteilswerte zum SCLC, die in einer ähnlichen Größenordnung liegen wie die gewählten Anteilswerte der ADT (12, 137).

Basierend auf 59.800 Neuerkrankungen an einem Lungenkarzinom für das Jahr 2019 und den Informationen der ADT ergibt sich ein Anteil von insgesamt 9.767 SCLC-Patienten.

#### ***Ad (3a) Neu diagnostizierte Patienten im Extensive-Stage (Stadium IV)***

Gemäß der o.g. Auswertung der ADT befinden sich 73,1% der Männer und 70,5% der Frauen mit SCLC bereits bei Erstdiagnose im Stadium ES (respektive Stadium IV) (32). Für die Berechnung der ES-Anteilswerte wurden Fälle mit unbekanntem/unspezifiziertem Stadium (Männer: 17,4%; Frauen: 19,3%) aus der Grundgesamtheit ausgeschlossen.

Von den insgesamt 9.767 Patienten befinden sich somit 7.032 Patienten bei Erstdiagnose mit SCLC bereits im Stadium ES.

#### ***Ad (3b) Patienten, die nach Erstdiagnose im Limited-Stage (Stadium I bis IIIC) im Verlauf ihrer Erkrankungen in die Extensive-Stage übergehen***

Gemäß obiger Auswertung der Stadienverteilung beim SCLC befinden sich 26,9% der männlichen und 29,5% der weiblichen Patienten bei Erstdiagnose im Stadium LS (32).

Mehr als 1/3 (34,3%) der SCLC-Patienten, die in frühen UICC-Stadien (respektive LS) mit einem kurativen Behandlungsansatz therapiert wurden, entwickeln nach einem Jahr ein Rezidiv; nach 5 Jahren sind es bereits mehr als die Hälfte (53,2%) der Patienten. Aufgrund der sehr schlechten Prognose gibt es nur wenige Patienten, die nach mehr als 5 Jahren noch am Leben sind. Zum maximal verfügbaren Zeitraum nach 12 Jahren entwickeln 54,0% der im Stadium LS erstdiagnostizierten Patienten ein Rezidiv. Dabei treten Fernmetastasen häufiger auf als rein lokoregionäre Rezidive (130). Die Datenlage für die Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung in Hinblick auf das ursprüngliche Tumorstadium ist spärlich, insbesondere in Bezug auf prospektive Untersuchungen über mehrere frühe Stadien hinweg.

Der Anteil LS-SCLC-Patienten, der im Krankheitsverlauf Fernmetastasen entwickelt, wird durch Multiplikation der Progressionsrate des maximal verfügbaren Zeitraums nach 12 Jahren (54,0%) aus dem TRM und den alters- und geschlechtsspezifischen Mittelwerten (basierend auf den letzten 12 Jahren) der SCLC-Inzidenz von LS-Patienten berechnet ( $N_{\text{Männer}}=1.519$ ;  $N_{\text{Frauen}}=971$ ). Dies entspricht 1.345 Patienten ( $=1.519*0,54+971*0,54$ ) (130). Dieser Anteil wird zu den Patienten, welche bereits ihre Erstdiagnose im ES erhalten haben, addiert.

Somit werden für das Jahr 2019 insgesamt 8.377 (7.032+1.345) Patienten mit einem ES-SCLC ermittelt.

**Zusammenfassung:**

Die Berechnung der Zielpopulation von Atezolizumab erfolgte in mehreren Schritten:

- (1) Inzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2019 (59.800 Patienten)
- (2) Anteil Patienten mit SCLC (9.767 Patienten)
- (3) Anteil ES-SCLC
  - a. 73,1% der männlichen bzw. 70,5% der weiblichen SCLC Patienten, die sich bei Erstdiagnose im ES (7.032 Patienten) befinden.
  - b. 1.345 Patienten (aus LS-SCLC), die im Verlauf ihrer Erkrankung progredient werden und in das Extensive-Stage übergehen.

Die Zielpopulation für Atezolizumab umfasst für das Jahr 2019 somit 8.377 ES-SCLC Patienten.

**Variation der Modellparameter – Berücksichtigung der Unsicherheiten**

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

Für die Szenarien wurden folgende Parameter variiert (siehe Tabelle 3-10):

- **Variation zu (2):** Anteil der SCLC-Patienten

Die bereits oben beschriebene Datengrundlage der ADT besitzt eine hohe Repräsentativität für ganz Deutschland und wurde zur Ermittlung des plausibelsten Wertes verwendet. Alternativ zu den ADT-Daten werden Daten aus einer ebenfalls groß angelegten, repräsentativen Registerstudie der GEKID genutzt. Diese Analyse beruht auf 12 von 16 Krebsregistern der Bundesländer und umfasst 132.612 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2002 und 2010 mit Lungenkarzinom diagnostiziert wurden (138). Aufgrund der weniger aktuellen Datenbasis und der geringeren Patientenzahl, wird diese Quelle lediglich als Variation herangezogen. Der Anteil der SCLC-Patienten gemäß dieser Quelle beträgt bei Männern 18,0% und bei Frauen 20,9%.

- **Variation zu (3a):** Anteil der SCLC-Patienten im Stadium ES (UICC Stadium IV, nach UICC 7)

Den belastbarsten Wert liefert die Auswertung der ADT (32). Zur Bildung einer Unsicherheitsspanne können auch hier Anteilswerte der o.g. GEKID-Auswertung genutzt werden – der Anteil beträgt bei Männern 72,4%, bei Frauen 69,1% (138). Für die Berechnung der ES-Anteilswerte wurden Fälle mit unbekanntem/nicht spezifiziertem Stadium (Männer: 43,5%; Frauen: 47,0%) ausgeschlossen.

Zur Berechnung der geschätzten Unter-/Obergrenze der Atezolizumab-Zielpopulation wurden die Parameterwerte wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-10 sind die Werte zusammenfassend dargestellt.

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

Tabelle 3-10: Unsicherheitsspanne der Anteilswerte der Atezolizumab-Zielpopulation für das Jahr 2019

Parameter	Punktschätzer (plausibelster)	Variation der Modellparameter	Kommentierung
<b>Ad 1)</b> Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms			
Inzidenz	59.800 (128, 134–136)	Keine	Aktuelle Daten des RKI reichen bis 2014. Eigene Prognose führt zu geringfügig höher berechneten Werten als die im Krebsgeschehen in Deutschland 2013/2014 berichtete Prognose.
<b>Ad 2)</b> Berechnung des Anteils der SCLC-Patienten			
Männer Frauen	15,8% 17,2% (32)	18,0% 20,9% (138)	Aufgrund der deutschlandweiten Auswertungen in beiden Quellen (ADT, GEKID) wird auf weitere Variation (z.B. durch Landeskrebsregisterdaten) verzichtet.
<b>Ad 3a)</b> Berechnung des Anteils der Patienten im ES			
Männer Frauen	73,1% 70,5% (32)	72,4% 69,1% (138)	Aufgrund der deutschlandweiten Auswertungen in beiden Quellen (ADT, GEKID) wird auf weitere Variation (z.B. durch Landeskrebsregisterdaten) verzichtet.
<b>Ad 3b)</b> Anteil Patienten, die im LS erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen			
LS-Patienten mit Fernmetastasen im zeitlichen Verlauf	54,0% nach 12 Jahren von LS (130)	Keine	Eine orientierende Literaturrecherche brachte keine weiteren, für Deutschland relevanten Quellen hervor, anhand derer die Progressionsrate hätte sinnvoll variiert werden können. In diesem Rechenschritt werden daher lediglich durch die Variation von (3a) entsprechend auch die Anteile der LS-Patienten mitvariiert.
ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; ES: Extensive Stage; GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; LS: Limited Stage; RKI: Robert Koch-Institut; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom			

Damit ergibt sich für die Zielpopulation von Atezolizumab für das Jahr 2019 eine Unter-/Obergrenze von 8.327/9.787 Patienten in Deutschland, bei einem plausibelsten Wert von 8.377 Patienten (siehe Tabelle 3-11)

Tabelle 3-11: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Zielpopulation

Schätzung	Resultierende Prognose der Zielpopulation 2019
Untergrenze	8.327
Punktschätzer (plausibelster Wert)	8.377
Obergrenze	9.787

**Fazit**

Die Zielpopulation für die Kombinationstherapie aus Atezolizumab, Etoposid und Carboplatin umfasst für das Jahr 2019 8.377 Patienten (siehe Tabelle 3-11). Diese Anzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Die Angabe ist plausibel, stellt jedoch in der Tendenz eine Überschätzung dar, da (i) zur Prognose der Inzidenzzahlen als Bevölkerungsbasis die Bevölkerungsvorausberechnung mit verstärkter Zuwanderung gewählt wurde, (ii) Kinder bei der Berechnung der Populationsgröße nicht ausgeschlossen wurden und (iii) für die Berechnung der Stadien spezifischen Anteilswerte (LS/ES-SCLC) zunächst die unbekanntens/unspezifischen Anteile jeweils aus der Grundgesamtheit der SCLC-Patienten herausgerechnet wurden. Dies führt zu einer leichten Überschätzung und erhöht die Unsicherheit der errechneten Stadien spezifischen Anteilswerte. Außerdem wurde (iv) die Annahme getroffen, dass alle Patienten für eine Erstlinienbehandlung in Frage kommen.

Der existierenden Unsicherheit wurde mit der Darstellung einer Spanne Rechnung getragen. Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist in Modul 5 dieses Dokuments enthalten (126).

*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.*

Wie bereits in den Einleitungskapiteln zur Inzidenz beschrieben, wird seit Ende der 1990er eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen beobachtet. Diese unterschiedliche, gegenläufige Entwicklung bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft (zunächst) noch fortsetzen (12). Deshalb wurde die Prognose der inzidenten Lungenkrebsfälle für beide Geschlechter getrennt berechnet: Die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Lungenkarzinom-Inzidenzraten bei Frauen und Männern aus den Jahren 2004 – 2014 (128) wurden bis zum Jahr 2024 mittels linearer Regression gefittet. Für die Jahre 2015 – 2024 wurde linear mit dem Prädiktor Jahr extrapoliert und anschließend mit den entsprechenden vorausberechneten Bevölkerungszahlen (136) multipliziert, um die absolute Zahl der Neuerkrankungen für die Jahre 2015 – 2024 zu prognostizieren.

Das RKI prognostiziert für das Jahr 2020 eine Anzahl an Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms von 23.700 Frauen und 36.200 Männern – im Vergleich werden mit der oben beschriebenen altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Modellierung insgesamt 24.252 Frauen und 36.398 Männer prognostiziert, die im Jahr 2020 an einem Lungenkarzinom erkranken (11).

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

Tabelle 3-12: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen und der Zielpopulation von Atezolizumab für die Jahre 2019 – 2024 (126)

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) <sup>a</sup>	83.399	83.450	83.442	83.423	83.393	83.352
Inzidenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) <sup>b</sup>	59.800	60.649	61.502	62.266	63.018	63.759
Inzidenz SCLC <sup>c</sup>	9.767	9.912	10.058	10.190	10.319	10.447
Patienten mit Erstdiagnose ES-SCLC (UICC Stadium IV) <sup>d</sup>	7.032	7.135	7.238	7.330	7.421	7.511
SCLC-Patienten, die in Limited-Stage erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf Fernmetastasen aufweisen <sup>e</sup>	1.345	1.364	1.383	1.401	1.420	1.440
<b>Zielpopulation</b> (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>f, g</sup>	<b>8.377</b> (8.327 – 9.787)	<b>8.498</b> (8.448 – 9.934)	<b>8.620</b> (8.568 – 10.081)	<b>8.731</b> (8.678 – 10.215)	<b>8.842</b> (8.788 – 10.349)	<b>8.952</b> (8.897 – 10.482)

a: Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 – 2017 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W2015) verwendet (134–136).

b: Die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Lungenkarzinom-Inzidenzraten bei Frauen und Männern aus den Jahren 2004 - 2014 wurden bis zum Jahr 2024 mittels linearer Regression gefittet und für die Jahre 2015 – 2024 linear mit dem Prädiktor Jahr extrapoliert und anschließend mit den entsprechenden vorausberechneten Bevölkerungszahlen multipliziert, um die absolute Zahl der Neuerkrankungen getrennt nach Alter und Geschlecht für die Jahre 2015 – 2024 zu prognostizieren (128, 134–136).

c: Der Anteil SCLC beträgt 15,8% bei Männern und 17,2% bei Frauen (32).

d: Der Anteil ES-SCLC (Stadium IV nach UICC 7) beträgt 73,1% bei Männern und 70,5% bei Frauen (32).

e: Die Anteile der Patienten mit Fernmetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung wurden mit dem Anteil der Erstdiagnosen mit LS-SCLC multipliziert. Basis für den Anteil ist die LS-SCLC Inzidenz der zwölf vorherigen Jahre (32, 130).

f: d+e.

g: Zielpopulation: An dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Dargestellt ist das plausibelste Szenario, in Klammern sind Unter- und Obergrenze der Zielpopulation auf der Basis weiterer Modell-Szenarien angegeben (siehe technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell) (126).

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

BRD: Bundesrepublik Deutschland; DDR: Deutsche Demokratische Republik; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; LS-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Limited Stage; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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.

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

*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 3-13: 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 (Tecentriq®) in Kombination mit Carboplatin und Etoposid	8.377 (8.327 – 9.787)	7.320 (7.276 – 8.552)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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.*

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2018 durch die Bevölkerungsprognose von 2018 (aktualisierte 13. Koordinierte Vorausberechnung, Variante 2-A G1-L1-W2015) geteilt (136, 139).

Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,4% (72.781.399/83.289.000), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2018 angenommen wird.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2019 für die Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid infrage kommen, beträgt somit 7.320 Patienten (siehe Tabelle 3-14).



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

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid infrage kommen, Prognose für 2019

		<b>Anzahl Patienten</b>
A	Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0)	59.800
B	Davon Patienten mit SCLC (Männer 15,8%; Frauen 17,2%)	9.767
C	Davon neu diagnostiziert im Extensive-Stage (Männer 73,1%; Frauen 70,5%)	7.032
D	SCLC-Patienten mit neu diagnostizierten Fernmetastasen, die im LS erkrankt waren	1.345
E	Patienten mit ES-SCLC gesamt: C+D	8.377
F	Davon GKV-Patienten	7.320
<b>Zielpopulation<sup>a</sup>:</b> Tecentriq wird in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „Extensive Stage“ (ES-SCLC) angewendet.		<b>7.320</b>
<p>a Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet.            ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; LS: Limited Stage; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom</p>		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV</b>
Atezolizumab (Tecentriq <sup>®</sup> ) in Kombination mit Carboplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	beträchtlich	7.320 (7.276 – 8.552)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 7.320 GK-versicherte erwachsene Patienten mit einem ES-SCLC für das Jahr 2019 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid in der palliativen Erstlinientherapie in Frage kommen (126).

Um der Unsicherheit hinsichtlich der verschiedenen Parameter Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Unsicherheitsspanne (7.276 – 8.552) für die Größe der Patientenpopulation angegeben.

### 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.*

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im aktuellen Anwendungsgebiet von Atezolizumab wurden die Internetseiten und Veröffentlichungen der relevanten Institutionen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., RKI, IQWiG, G-BA, Kassenärztliche Bundesvereinigung, GEKID, ADT und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland wurden ebenfalls überprüft und hieraus relevante Informationen erfasst und bewertet. Für die Erstellung des epidemiologischen Modells wurden diese allerdings nicht verwendet, da durch die ADT und GEKID Auswertungen bereits alle benötigten Angaben vorlagen (32, 138). Einzig zur Berechnung der Patienten aus früheren Stadien, die im zeitlichen Verlauf Fernmetastasen entwickeln, wurde ein einzelnes Krebsregister, das TRM, herangezogen (130).

Zur Beschreibung der Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen (127). Zur Beschreibung der Inzidenz an bösartigen Neubildungen der

Trachea, der Bronchien oder der Lunge liefern sowohl das GEKID als auch das RKI aktuelle Zahlen zur Modellerstellung (bis 2014), bei ähnlicher Qualität (9–12, 128). Zur Darstellung der Mortalität wurden die Daten des RKI verwendet (12).

Detaillierte Angaben zu jährlichen Überlebensraten bei SCLC über lange Zeiträume unterteilt gemäß UICC 7-Klassifikation lieferten einzig die Jahresberichte des TRM (130).

### **Epidemiologisches Modell**

Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 – 2017 basieren die Daten auf dem Zensus 2011 (134, 135). Für die Prognosen ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung (Variante G1-L1-W2015) verwendet (136).

Angaben zum Anteil des SCLC wurden aus den Berichten der ADT und einer Publikation der GEKID entnommen (32, 138). Angaben zu den Anteilen der Patienten mit LS- und ES-SCLC wurden ebenfalls aus diesen Quellen entnommen. Auch das RKI berichtet in einer Zusatzauswertung zum Bericht „Krebs in Deutschland 2013/2014“ Anteilswerte zum SCLC, die in einer ähnlichen Größenordnung liegen wie die gewählten Anteilswerte der ADT und GEKID (12, 137). Ergänzend wurde auch eine narrative Literaturrecherche durchgeführt, um weitere potenzielle Quellen (international und national) ausfindig zu machen. Bezogen auf Deutschland enthielten lediglich die bereits identifizierten Berichte der ADT und die Publikation der GEKID aktuelle, umfangreiche und repräsentative Angaben zum SCLC in Deutschland über einen längeren Zeitraum. Es gab keine weiteren Veröffentlichungen, die für das epidemiologische Modell relevant gewesen wären, da die gepoolten Landeskrebsregisterdaten das SCLC in Deutschland sehr gut abbilden können.

Für die Progressionsrate von LS-SCLC, die aufgrund neu diagnostizierter Fernmetastasen in ES-SCLC übergehen, wurden die maximal verfügbaren Angaben nach 12 Jahren des TRM verwendet (130). Der Anteil für LS-SCLC wurde jeweils aus den Auswertungen der ADT und der GEKID entnommen (32, 138).

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Schritten wurde somit die Anzahl der GK-versicherten Patienten ermittelt, die für eine Behandlung mit Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommen.

Der Anteil der GK-versicherten Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (139).

### 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. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol* 2016; 893:1–19.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2):87–108.
3. Kahnert K, Kauffmann-Guerrero D, Huber RM. SCLC-State of the Art and What Does the Future Have in Store? *Clin Lung Cancer* 2016; 17(5):325–33.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC): Leitlinie C34.90. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: 04.2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc>. [aufgerufen 23.08.2019].
5. Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now?-a review. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5(1):26–38.
6. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer* 2013; 82(2):179–89.
7. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl):e400S-e419S.
8. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A et al. Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years:: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database. *J Clin Oncol* 2006; 24(28):4539–44.
9. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Geschlecht, Zeitraum 1999-2014. Stand: 11.2017. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>. [aufgerufen 15.05.2019].
10. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Geschlecht, Zeitraum 2011-2014. Stand: 07.2017. URL: [http://atlas.gekid.de/Tabellen/Tabellen\\_D.php](http://atlas.gekid.de/Tabellen/Tabellen_D.php). [aufgerufen 16.07.2019].
11. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: Kapitel 2 - Epidemiologie von Krebserkrankungen vom 29.11.2016. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2\\_Epidemiologie.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2_Epidemiologie.pdf?__blob=publicationFile). [aufgerufen 16.08.2019].
12. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014: 11. Ausgabe. 2017. URL:

- [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?) [aufgerufen 12.08.2019].
13. Baize N, Monnet I, Greillier L, Quere G, Kerjouan M, Janicot H et al. Second-line treatments of small-cell lung cancers. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17(11):1033–43.
  14. Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM. Unravelling the biology of SCLC: Implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(9):549–61.
  15. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0., AWMF-Registernummer: 020/007OL. Stand: 02.2018. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lunge\\_nkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lunge_nkarzinom_Langversion_1.0.pdf). [aufgerufen 16.08.2019].
  16. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: World Health Organization; 2004.
  17. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91(6):876–87.
  18. Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smith R, Steenland K, Kreuzer M et al. Lung Cancer Risk and Workplace Exposure to Environmental Tobacco Smoke. *Am J Public Health* 2007; 97(3):545–51.
  19. Nowak D, Huber R.M. Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung; [MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums] 2017; Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München.
  20. Härting, F. H., Hesse, W. Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben. *Eulenberg's Vierteljahresschrift für gerichtliche Medizin und öffentliches Sanitätswesen* 1879:1–72.
  21. Greenberg M, Selikoff IJ. Lung cancer in the Schneeberg mines: A reappraisal of the data reported by Harting and Hesse in 1879. *Ann Occup Hyg* 1993; 37(1):5–14.
  22. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial Risk of Lung Cancer among Nonsmokers and Their Relatives. *Am J Epidemiol* 1996; 144(6):554–62.
  23. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jockel KH, Johnen G, Pohlabein H et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131(5):1210–9.
  24. Brenner B, Tang LH, Klimstra DS, Kelsen DP. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: A review. *J Clin Oncol* 2004; 22(13):2730–9.
  25. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary Small Cell Carcinoma. *Cancer* 1997; 79(9):1729–36.
  26. Remick SC, Ruckdeschel JC. Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma: Tumor biology, therapy, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20(2):89–99.

27. Nakazawa K, Kurishima K, Tamura T, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H et al. Specific organ metastases and survival in small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2012; 4(4):617–20.
28. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10(9):1243–60.
29. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer: Version 2.2019. Stand: 08.2019. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf). [aufgerufen 27.08.2019].
30. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): A clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(9):1184–97.
31. Schreiber G, McCrory DC. Performance Characteristics of Different Modalities for Diagnosis of Suspected Lung Cancer: Summary of published evidence. *Chest* 2003; 123(1 Suppl):115S-128S.
32. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V (ADT). 6. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2016. URL: [https://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/6.OQK\\_DKK2016\\_gesamt.pdf](https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/6.OQK_DKK2016_gesamt.pdf).
33. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113(1):5–21.
34. Cuffe S, Moua T, Summerfield R, Roberts H, Jett J, Shepherd FA. Characteristics and Outcomes of Small Cell Lung Cancer Patients Diagnosed During Two Lung Cancer Computed Tomographic Screening Programs in Heavy Smokers. *J Thorac Oncol* 2011; 6(4):818–22.
35. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5):395–409.
36. Kondo R, Yoshida K, Kawakami S, Shiina T, Kurai M, Takasuna K et al. Different efficacy of CT screening for lung cancer according to histological type: Analysis of Japanese-smoker cases detected using a low-dose CT screen. *Lung Cancer* 2011; 74(3):433–40.
37. van Meerbeeck JP, Fennell DA, Ruyscher DK de. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378(9804):1741–55.
38. Kalemkerian GP, Loo BW, JR., Akerley W, Attia A, Bassetti M, Bumber Y et al. NCCN Guidelines Insights: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(10):1171–82.
39. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic Syndromes Associated With Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4(6):631–8.

40. Kazarian M, Laird-Offringa IA. Small-cell lung cancer-associated autoantibodies: Potential applications to cancer diagnosis, early detection, and therapy. *Mol Cancer* 2011; 10(33).
41. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124(Pt 6):1138–48.
42. Meriney SD, Hulsizer SC, Lennon VA, Grinnell AD. Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol* 1996; 40(5):739–49.
43. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, van Kralingen KW, Smitt PA, Verschuuren JJ. Screening for Small-Cell Lung Cancer: A Follow-Up Study of Patients With Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26(26):4276–81.
44. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7:vii65-71.
45. Zakowski MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung. *Semin Oncol* 2003; 30(1):3–8.
46. Flamminio F, Tosi AL, Fellegara G. Crushing Artifacts Resulting in Small Blue Cellular Clusters That Simulate Small Cell Carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2011; 19(4):487–91.
47. Marchevsky AM, Wick MR. Diagnostic difficulties with the diagnosis of small cell carcinoma of the lung. *Semin Diagn Pathol* 2015; 32(6):480–8.
48. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 3 1973; 4(2):31–42.
49. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, Hirsch FR, Ihde DC, Jassem J et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: A consensus report. *Lung Cancer* 1989; 5(4-6):119–26.
50. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89(4 Suppl):225S-233S.
51. Denoix PF. Enquête permanente dans les centres anticancéreux. *Bull Inst Nat Hyg* 1946; 1:70–5.
52. Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern staging of small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(1):99–104.
53. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer - what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002; 37(3):271–6.
54. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallières E, Groome P et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12(7):1109–21.
55. Ou S-HI, Zell JA. The Applicability of the Proposed IASLC Staging Revisions to Small Cell Lung Cancer (SCLC) with Comparison to the Current UICC 6th TNM Edition. *J Thorac Oncol* 2009; 4(3):300–10.

56. van Meerbeeck JP, Janssens A. The seventh tumour-node-metastasis staging system for lung cancer: Sequel or prequel? *EJC Suppl* 2013; 11(2):150–8.
57. Wittekind C. *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
58. Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortés-Jofré M, Bonfill Cosp X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Oct(4):1-48.
59. Sun A, Durocher-Allen LD, Ellis PM, Ung YC, Goffin JR, Ramchandrar K et al. Initial management of small-cell lung cancer (limited- and extensive-stage) and the role of thoracic radiotherapy and first-line chemotherapy: A systematic review. *Curr Oncol* 2019; 26(3):e372-e384.
60. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: An analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990; 8(9):1563–74.
61. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, Nelson GD, Rowland KM, JR., Deming RL et al. Prognostic Factors Differ by Tumor Stage for Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis of North Central Cancer Treatment Group Trials. *Cancer* 2009; 115(12):2721–31.
62. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016*, National Cancer Institute: Lung and Bronchus Cancer, CSR 1975–2016; [based on November 2018 SEER data submission] 2019.
63. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26(4):632–41.
64. Green RA, Humphrey E, Close H, Patno ME. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969; 46(4):516–25.
65. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, Bhimani C, Curran WJ, Khuri FR et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(5):866–72.
66. Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, Splinter TA, Burghouts JT, Bakker W. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23(9):1409–11.
67. Jänne PA, Freidlin B, Saxman S, Johnson DH, Livingston RB, Shepherd FA. Twenty-Five Years of Clinical Research for Patients with Limited-Stage Small Cell Lung Carcinoma in North America: Twenty-Five Years of Clinical Research for Patients with Limited-Stage Small Meaningful Improvements in Survival. *Cancer* 2002; 95(7):1528–38.
68. European Lung Cancer Working, Party (ELCWP), Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30(1):23–36.



69. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand 11.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014209>. [aufgerufen 12.08.2019].
70. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Riboposid®: Stand 06.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/005256>. [aufgerufen 13.08.2019].
71. Hainsworth JD, Greco FA. Etoposide: Twenty years later. *Ann Oncol* 1995; 6(4):325–41.
72. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83(1):8–15.
73. Treskes M, Holwerda U, Nijtmans LG, Pinedo HM, van der Vijgh WJ. The reversal of cisplatin-protein interactions by the modulating agent WR2721 and its metabolites WR1065 and WR33278. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 29(6):467–70.
74. Bishop JF, Raghavan D, Stuart-Harris R, Morstyn G, Aroney R, Kefford R et al. Carboplatin (CBDCA, JM-8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5(10):1574–8.
75. Hatfield LA, Huskamp HA, Lamont EB. Survival and Toxicity After Cisplatin Plus Etoposide Versus Carboplatin Plus Etoposide for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients. *J Oncol Pract* 2016; 12(7):666–73.
76. Wagstaff AJ, Ward A, Benfield P, Heel RC. Carboplatin: A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Treatment of Cancer. *Drugs* 1989; 37(2):162–90.
77. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV et al. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol* 2012; 30(14):1692–8.
78. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidas P et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5(7):601–7.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) letzte Änderung in Kraft getreten am: 26.03.2019. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>. [aufgerufen 13.08.2019].
80. Xu F, Ren X, Chen Y, Li Q, Li R, Xia S. Irinotecan-platinum combination therapy for previously untreated extensive-stage small cell lung cancer patients: A meta-analysis. *BMC cancer* 2018; 18(1):808.
81. Früh M, Ruysscher D de, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6:vi99-105.
82. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M et al. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(7):664–72.

83. Rusthoven CG, Kavanagh BD. Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) versus Active MRI Surveillance for Small Cell Lung Cancer: The Case for Equipoise. *J Thorac Oncol* 2017; 12(12):1746–54.
84. Gondi V, Paulus R, Bruner DW, Meyers CA, Gore EM, Wolfson A et al. Decline in Tested and Self-Reported Cognitive Functioning After Prophylactic Cranial Irradiation for Lung Cancer:: Pooled Secondary Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Randomized Trials 0212 and 0214. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(4):656–64.
85. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(5):663–71.
86. iMEDICO. Tumour Registry Lung Cancer: Special Report - Cranial irradiation for patients with extensive disease SCLC. Stand 05.2019; [Database lock: 31.01.2016.]; 2019.
87. Foster NR, Qi Y, Shi Q, Krook JE, Kugler JW, Jett JR et al. Tumor Response and Progression-Free Survival as Potential Surrogate Endpoints for Overall Survival in Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: Findings on the Basis of North Central Cancer Treatment Group Trials. *Cancer* 2011; 117(6):1262–71.
88. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A et al. Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Etoposide Plus Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4787–92.
89. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500(7463):415–21.
90. Bunn PA, JR., Minna JD, Augustyn A, Gazdar AF, Ouadah Y, Krasnow MA et al. Small Cell Lung Cancer: Can Recent Advances in Biology and Molecular Biology Be Translated into Improved Outcomes? *J Thorac Oncol* 2016; 11(4):453–74.
91. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL et al. Genomic Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer in Smokers and Never-Smokers. *Cell* 2012; 150(6):1121–34.
92. Mamdani H, Induru R, Jalal SI. Novel therapies in small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(5):533–44.
93. Ready N, Owonikoko TK, Postmus PE, Reck M, Peters S, Pieters A et al. CheckMate 451: A randomized, double-blind, phase III trial of nivolumab (nivo), nivo plus ipilimumab (ipi), or placebo as maintenance therapy in patients (pts) with extensive-stage disease small cell lung cancer (ED-SCLC) after first-line platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC). *J Clin Oncol* 2016; 34(15\_Suppl):Abstr. TPS8579.
94. Bristol-Myers Squibb (BMS). Bristol-Myers Squibb announces CheckMate-451 study did not meet primary endpoint of overall survival with opdivo plus yervoy vs. placebo as a maintenance therapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer after completion of first-line...: Pressemitteilung vom 26.11.2018. URL: <https://news.bms.com/press-release/corporatefinancial-news/bristol-myers-squibb-announces-checkmate-451-study-did-not-mee>. [aufgerufen 13.08.2019].
95. Owonikoko TK, Kim HR, Govindan R, Ready N, Reck M, Peters S et al. Nivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi), nivo, or placebo (pbo) as maintenance therapy in patients

- (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) after first-line (1L) platinum-based chemotherapy (chemo): Results from the double-blind, randomized phase III CheckMate 451 study; [LBA1\_PR]. *Ann Oncol* 2019; 30(Supplement\_2).
96. Yasuda Y, Ozasa H, Kim YH. PD-L1 Expression in Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13(3):e40-e41.
  97. Weng YM, Peng M, Hu MX, Yao Y, Song QB. Clinical and molecular characteristics associated with the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors for solid tumors: A meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018; 11:7529–42.
  98. Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol* 2012; 25 Suppl 1:S18-30.
  99. Yu H, Batenchuk C, Badzio A, Boyle TA, Czapiewski P, Chan DC et al. PD-L1 Expression by Two Complementary Diagnostic Assays and mRNA In Situ Hybridization in Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12(1):110–20.
  100. Takada K, Toyokawa G, Okamoto T, Akamine T, Takamori S, Katsura M et al. An Immunohistochemical Analysis of PD-L1 Protein Expression in Surgically Resected Small Cell Lung Cancer Using Different Antibodies and Criteria. *Anticancer Res* 2016; 36(7):3409–12.
  101. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol* 2017; 12(2):208–22.
  102. Abdelraouf F, Sharp A, Maurya M, Mair D, Wotherspoon A, Leary A et al. Focused molecular analysis of small cell lung cancer: Feasibility in routine clinical practice. *BMC Res Notes* 2015; 8:688.
  103. Leduc C, Adam J, Louvet E, Sourisseau T, Dorvault N, Bernard M 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.
  104. Lin W, Chen M, Le Hong, Zhao H, Chen Q. Crosstalk Between PD-1/PD-L1 Blockade and Its Combinatorial Therapies in Tumor Immune Microenvironment: A Focus on HNSCC. *Front Oncol* 2018; 8:532.
  105. Ock C-Y, Kim S, Keam B, Kim S, Ahn Y-O, Chung E-J et al. Changes in programmed death-ligand 1 expression during cisplatin treatment in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8(58):97920–7.
  106. Shimizu K, Okita R, Saisho S, Maeda A, Nojima Y, Nakata M. Comparative study of the PD-L1 expression and CD8+ tumor-infiltrating lymphocyte between surgically resected and matched re-biopsy specimens in recurrent non-small cell lung cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15:605–12.
  107. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL - A PHASE I/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF CARBOPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER: PROTOCOL NUMBER: GO30081; VERSION NUMBER 7; 06.03.2019.
  108. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL - A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF CARBOPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY)

IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER: PROTOCOL NUMBER: GO30081; VERSION NUMBER: 1; 08.12.2015.

109. F. Hoffmann-La Roche Ltd. MAH's responses to the questions raised in the CHMP assessment report dated 31 January 2019 in relation to the Tecentriq (atezolizumab) Type II variation EMEA/H/C/004143/II/0018.: Response to Question No. 1: Efficacy; 2019.
110. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10031):1909–20.
111. Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, Schleifman E, Zou W, Li Y et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med* 2018; 24(9):1441–8.
112. Horn L, Mansfield AS, Szczyńska A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(23):2220–9.
113. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1823–33.
114. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10183):1819–30.
115. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis F de et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(22):2078–92.
116. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): Key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(5):387–401.
117. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(21):2040–51.
118. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Small Cell Lung Cancer: Version 1.2019. Stand: 10.2018. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf). [aufgerufen 04.04.2019].
119. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L1 interacts specifically with B7-1 to inhibit T cell proliferation. *Immunity* 2007; 27(1):111–22.
120. Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. *Immunity* 2016; 44(5):955–72.

121. Akbari O, Stock P, Singh AK, Lombardi V, Lee W-L, Freeman GJ et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions. *Mucosal Immunol* 2010; 3(1):81–91.
122. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular Pathways: Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy — Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1. *Clin Cancer Res* 2012; 18(24):6580–7.
123. Food and Drug Administration (FDA). Approved Drugs - FDA approves atezolizumab for extensive-stage small cell lung cancer: Pressemitteilung vom 19.03.2019. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-extensive-stage-small-cell-lung-cancer>. [aufgerufen 16.07.2019].
124. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The New Tumor, Node, and Metastasis Staging System. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32(1):44–51.
125. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2018-B-259; [Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „Extensive Stage“ (ES-SCLC)]; 14.03.2019.
126. Roche Pharma AG. Technisches Dokument zur Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Atezolizumab - Indikationsgebiet: Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer 2019.
127. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 2012-2014. Stand: 11.2017. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>. [aufgerufen 15.05.2019].
128. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 1999-2014. Stand: 11.2017. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>. [aufgerufen 15.05.2019].
129. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10 für 2016. Stand: 08.2019. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/I?I=516:36210039D>. [aufgerufen 22.08.2019].
130. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Kleinzell. BC: Survival vom 22.08.2018. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34s\\_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf). [aufgerufen 30.07.2019].
131. 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 – Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): vom 01.02.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4790/2018-02-01\\_AM-RL-XII\\_Ceritinib\\_nAWG\\_D-296\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4790/2018-02-01_AM-RL-XII_Ceritinib_nAWG_D-296_TrG.pdf).
132. 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): vom 03.08.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D274\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf).
133. 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 – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): vom 21.06.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21\\_AM-RL-XII\\_Alectinib\\_D-326\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf).
134. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990), Zeitraum 2005 - 2010. Stand: 07.2019. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=561:26635418D>. [aufgerufen 16.07.2019].
135. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011), Zeitraum 2011 - 2017. Stand: 09.2018. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:26635315D>. [aufgerufen 16.07.2019].
136. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 vom 27.03.2017. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.pdf?__blob=publicationFile). [aufgerufen 18.01.2019].
137. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Zusatzauswertung: Verteilung der bösartigen Neubildungen der Lunge nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2013-2014. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/Zusatzauswertungen/Grafiken\\_Online/kid\\_2017\\_c33-34\\_histologie.png?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/Zusatzauswertungen/Grafiken_Online/kid_2017_c33-34_histologie.png?__blob=publicationFile). [aufgerufen 08.01.2019].
138. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer* 2015; 90(3):528–33.
139. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2018: (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 03.2019. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf). [aufgerufen 19.08.2019].

### 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 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2.5). 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.*

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

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	1x alle 21 Tage	17 Zyklen	1
+ Carboplatin		1x alle 21 Tage	4 Zyklen	1
+ Etoposid		3x pro 21 Tage Zyklus	4 Zyklen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Induktionstherapie</i>				
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	1x alle 21 Tage	4 Zyklen	1
Cisplatin		1x alle 21 Tage	4 Zyklen	1
+ Etoposid		3x pro 21 Tage Zyklus	4 Zyklen	1
<i>Erhaltungstherapie</i>				
BSC	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Kontinuierlich	Kontinuierlich	273
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BSC: Best Supportive Care; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

#### *Angaben zum Behandlungsmodus von Atezolizumab*

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

Die Fachinformation enthält keine Angaben zur maximalen Behandlungsdauer. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen entspricht. Da Atezolizumab durchgängig gegeben wird, erfolgt keine Unterscheidung zwischen Induktions- und Erhaltungstherapie.



***Angaben zum Behandlungsmodus von Carboplatin und Etoposid***

Während der Induktionsphase beträgt die empfohlene Dosis von Tecentriq 1.200 mg verabreicht als intravenöse Infusion, gefolgt von Carboplatin (AUC 5) und danach Etoposid ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) als intravenöse Infusion an Tag 1. Etoposid wird ebenfalls als intravenöse Infusion an den Tagen 2 und 3 verabreicht. Dieses Schema wird alle drei Wochen über vier Zyklen angewendet (1).

**Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Bei Ansprechen auf eine Induktionstherapie kann für bestimmte Patienten eine Erhaltungstherapie unter Beachtung des Zulassungsstatus in Betracht gezogen werden. Unter Berücksichtigung der zVT Vorgaben des G-BA kommt hierfür lediglich eine Behandlung mit Best Supportive Care (BSC) im Anschluss an die Induktionstherapie in Frage.

Im Folgenden wird daher bei der Ermittlung und Darstellung der Kosten der zVT eine Aufschlüsselung der Kosten in eine Induktionstherapie (bis zu vier Zyklen) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit BSC vorgenommen.

**Induktionstherapie*****Angaben zum Behandlungsmodus von Carboplatin***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch für Carboplatin entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation, verbunden mit einem in der Indikation gebräuchlichen Behandlungsintervall für die Kombinationstherapie mit Etoposid gemäß Leitlinien. Demnach wird Carboplatin bei Patienten mit normaler Nierenfunktion einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus (2) in einer Dosierung von  $400 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF) verabreicht (3). Die Fachinformation enthält keine Angabe zur Dauer der Behandlung (3). Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer der Induktionstherapie analog zur Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel maximal vier Zyklen beträgt.

***Angaben zum Behandlungsmodus von Cisplatin***

Cisplatin ist gemäß Fachinformation für das fortgeschrittene SCLC zugelassen und wird einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) per Infusion gegeben (4).

Gemäß Fachinformation wird Cisplatin in Kombination als Einzeldosis von  $20 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche oder mehr verabreicht. Da keine konkreten Angaben zur Dosierung in Kombination mit Etoposid vorliegen, wird im Rahmen dieses Dossiers auf das Therapieschema  $20 \text{ mg/m}^2$  alle drei Wochen zurückgegriffen (4).

Die Fachinformation enthält keine Angabe zur Dauer der Behandlung (4). Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer der Induktionstherapie ebenfalls maximal vier Zyklen beträgt.

**Angaben zum Behandlungsmodus von Etoposid**

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch für Etoposid entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation, verbunden mit einem in der Indikation gebräuchlichen Behandlungsintervall für die Kombinationstherapie mit Carboplatin gemäß Leitlinien. Die empfohlene Dosierung von Etoposid bei erwachsenen Patienten beträgt 50 – 100 mg/m<sup>2</sup>/Tag an Tag 1 – 5 oder 100 – 120 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 3 und 5 alle 3 – 4 Wochen in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die für die zu behandelnde Erkrankung angezeigt sind (5). Für die vorliegende Bewertung wird auf eine Dosierung zurückgegriffen, welche der Dosierung in der Zulassungsstudie IMpower133 entspricht, wonach Etoposid in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> an 3 Tagen in einem 21-Tage Zyklus verabreicht wird. Die Fachinformation enthält keine Angabe zur Dauer der Behandlung (5). Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer der Induktionstherapie analog zur Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel maximal 4 Zyklen beträgt.

In Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab ist gemäß der Fachinformation von Atezolizumab ebenfalls eine Behandlungsdauer von 4 Zyklen vorgesehen (1).

**Erhaltungstherapie****Angaben zum Behandlungsmodus von BSC**

Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgen patientenindividuell unter Berücksichtigung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Komponenten.

Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer rechnerisch standardisiert auf ein Jahr weiteren 13 Zyklen und damit 273 Behandlungstagen entspricht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	1x pro 21 Tage Zyklus	17
+ Carboplatin		1x pro 21 Tage Zyklus	4
+ Etoposid		3x pro 21 Tage Zyklus	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Induktionstherapie</i>			
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	1x pro 21 Tage Zyklus	4
Cisplatin		1x pro 21 Tage Zyklus	4
+ Etoposid		3x pro 21 Tage Zyklus	12
<i>Erhaltungstherapie</i>			
BSC	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Kontinuierlich	273
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BSC: Best Supportive Care; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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.*

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

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	17	1.200 mg	20.400 mg (17x 1200 mg)
+ Carboplatin		4	760 mg; 1x 600 mg 1x 150 mg 1x 50 mg	3.200 mg (4x 600 mg + 4x 150 mg + 4x 50 mg)
+ Etoposid		12	190 mg; 2x 100mg	2.400 mg (12x 200 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	4	760 mg; 1x 600 mg 1x 150 mg 1x 50 mg	3.200 mg (4x 600 mg + 4x 150 mg + 4x 50 mg)
Cisplatin		4	38 mg; 1x 50 mg	200 mg (4x 50 mg)
+ Etoposid		12	190 mg; 1x 200mg	2.400 mg (12x 200 mg)
<i>Erhaltungstherapie</i>				
BSC	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	273	täglich	273 Tage/Patient
BSC: Best Supportive Care; DDD: Definierte Tagesdosis; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht oder der KOF dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes berechnet (6). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 77,0 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois (7) die durchschnittliche KOF mit 1,90 m<sup>2</sup> berechnet:

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

Alle Angaben zu Festlegungen der definierten Tagesdosis (DDD = Defined Daily Dose) wurden der amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) entnommen (8).

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

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Atezolizumab***

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

Bei einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen entspricht dies damit einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 20.400 mg (17x 1.200 mg) Atezolizumab.

#### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carboplatin***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch für Carboplatin entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation verbunden mit einem in der Indikation gebräuchlichen Behandlungsintervall für die Kombinationstherapie mit Etoposid gemäß Leitlinien. Demnach wird Carboplatin einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus (2) in einer Dosierung von 400 mg/m<sup>2</sup> KOF (3) verabreicht. Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> werden in einem Zyklus 760 mg Carboplatin verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 600 mg, einer Durchstechflasche à 150 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg resultiert.

In Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab ist gemäß Atezolizumab Fachinformation (1) eine Behandlungsdauer von 4 Zyklen vorgesehen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei 4 Zyklen

4 Durchstechflaschen à 600 mg, 4 Durchstechflaschen à 150 mg und 4 Durchstechflaschen à 50 mg für einen erwachsenen Patienten.

### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Etoposid***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch für Etoposid entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation verbunden mit einem in der Indikation gebräuchlichen Behandlungsintervall für die Kombinationstherapie mit Carboplatin gemäß Leitlinien. Demnach wird Etoposid dreimal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF verabreicht (9). Bei einer durchschnittlichen KOF von  $1,90 \text{ m}^2$  werden pro Gabe 190 mg Etoposid verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 200 mg resultiert.

In Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab ist gemäß Atezolizumab Fachinformation (1) eine Behandlungsdauer von 4 Zyklen vorgesehen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei 4 Zyklen mit je 3 Behandlungstagen 12 Durchstechflaschen à 200 mg für einen erwachsenen Patienten.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### **Induktionstherapie**

### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carboplatin***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch für Carboplatin entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation verbunden mit einem in der Indikation gebräuchlichen Behandlungsintervall für die Kombinationstherapie mit Etoposid gemäß Leitlinien. Demnach wird Carboplatin einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus (2) in einer Dosierung von  $400 \text{ mg/m}^2$  KOF (3) verabreicht. Bei einer durchschnittlichen KOF von  $1,90 \text{ m}^2$  werden in einem Zyklus 760 mg Carboplatin verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 600 mg, einer Durchstechflasche à 150 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg resultiert. Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei maximal 4 Zyklen Induktionstherapie 4 Durchstechflaschen à 600 mg, 4 Durchstechflaschen à 150 mg und 4 Durchstechflaschen à 50 mg für einen erwachsenen Patienten.

### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch für Cisplatin entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation verbunden mit einem in der Indikation gebräuchlichen Behandlungsintervall für die Kombinationstherapie mit Etoposid gemäß Leitlinien. Demnach wird Cisplatin einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus (10) in einer Dosierung von  $20 \text{ mg/m}^2$  KOF verabreicht. Bei einer durchschnittlichen KOF von  $1,90 \text{ m}^2$  werden in einem Zyklus 38 mg Cisplatin verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 50 mg resultiert. Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei maximal 4 Zyklen Induktionstherapie 4 Durchstechflaschen à 50 mg für einen erwachsenen Patienten.

### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Etoposid***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch für Etoposid entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation verbunden mit einem in der Indikation

gebräuchlichen Behandlungsintervall für die Kombinationstherapie mit Carboplatin gemäß Leitlinien. Demnach wird Etoposid dreimal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF (9) verabreicht. Bei einer durchschnittlichen KOF von  $1,90 \text{ m}^2$  werden pro Gabe 190 mg Etoposid verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 200 mg resultiert. Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei maximal 4 Zyklen Induktionstherapie mit je 3 Behandlungstagen 12 Durchstechflaschen à 200 mg für einen erwachsenen Patienten.

## Erhaltungstherapie

### *Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von BSC*

Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgen patientenindividuell unter Berücksichtigung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Komponenten.

Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer rechnerisch standardisiert auf ein Jahr weiteren 13 Zyklen Erhaltungstherapie und damit 273 Behandlungstagen entspricht.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-19 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.*

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

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Atezolizumab	4.691,99 € (Tecentriq® 1.200 mg, 1 Durchstechflasche)	4.425,53 €
+ Carboplatin	34,33 € (Carboplatin Kabi® 50 mg, 1 Durchstechflasche) 82,74 € (Carboplatin Kabi® 150 mg, 1 Durchstechflasche) 300,51 € (Carboplatin Kabi® 600 mg, 1 Durchstechflasche)	33,22 €  79,33€  286,77 €
+ Etoposid	81,56 € (Etoposid Hexal® 200 mg, 1 Durchstechflasche)	76,44 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<i>Induktionstherapie</i>		
Carboplatin	34,33 € (Carboplatin Kabi® 50 mg, 1 Durchstechflasche) 82,74 € (Carboplatin Kabi® 150 mg, 1 Durchstechflasche) 300,51 € (Carboplatin Kabi® 600 mg, 1 Durchstechflasche)	31,45 €  77,56 €  285,00 €
Cisplatin	379,53 € (Cisplatin Ribosepharm 50 mg, 10 Durchstechflaschen)	360,27 €
+ Etoposid	81,56 € (Etoposid Hexal® 200 mg, 1 Durchstechflasche)	76,44 €
<i>Erhaltungstherapie</i>		
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		



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

**Angaben zu den Kosten von Atezolizumab 1.200 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 4.691,99 € folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: (11)

- 264,69 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 4.425,53 €.

**Angaben zu den Kosten von Carboplatin 50 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 34,33 € folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: (11)

- 1,11 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 31,45 €.

**Angaben zu den Kosten von Carboplatin 150 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 82,74 € folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: (11)

- 3,41 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 77,56 €.

**Angaben zu den Kosten von Carboplatin 600 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 300,51 € folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: (11)

- 13,74 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 285,00 €.

**Angaben zu den Kosten von Cisplatin 50 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 379,53 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen: (11)

- 17,49 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 360,27 €.

**Angaben zu den Kosten von Etoposid 200 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 81,56 € folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: (11)

- 3,35 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 76,44 €.

**Angaben zu den Kosten von Best Supportive Care**

Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgen patientenindividuell unter Berücksichtigung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Komponenten.

### 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 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2.5). 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.*

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

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Entfällt	-	-
+ Carboplatin		Entfällt	-	-
+ Etoposid		Entfällt	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Induktionstherapie</i>				
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Entfällt	-	-
Cisplatin		Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	1	4
		Prä- und Posthydratation	1	4
+ Etoposid		Entfällt	-	-
<i>Erhaltungstherapie</i>				
BSC	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Entfällt	-	-
BSC: Best Supportive Care; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

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

## Prämedikation Cisplatin

*Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol (20% Infusionslösung, 40 ml/m<sup>2</sup> KOF)*

Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese zu veranlassen, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m<sup>2</sup> KOF liegen (4). Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe einer 20%igen Mannitollösung (8 g/m<sup>2</sup> KOF entspricht 40 ml/m<sup>2</sup> KOF) (nicht mit Schleifendiuretika) eingeleitet. Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> (6) werden 76,0 ml 20%ige Mannitollösung benötigt. Bei einer Anzahl von vier Zyklen pro Patient ergeben sich daher Kosten von 36,44 €.

## Prä- und Posthydratation

Um eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung zu verhindern, ist gemäß Fachinformation vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation zu sorgen (4). Etwa zwei bis zwölf Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit mindestens 0,5 – 1,5 Litern isotonischer Kochsalzlösung (0,9%) je m<sup>2</sup> KOF als Infusion über mindestens zwei bis drei Stunden notwendig. Nach der Anwendung von Cisplatin ist für mindestens die folgenden sechs bis zwölf Stunden eine Flüssigkeitszufuhr von zwei bis drei Litern 0,9%iger Kochsalzlösung/m<sup>2</sup> KOF mit 5%iger Glucoselösung im Verhältnis 1:1,5 sicherzustellen. Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von 2,5 – 4,5 l/m<sup>2</sup> KOF/Tag Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist. Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> (6) werden 4,7 – 8,5 Liter 0,9%ige Kochsalzlösung benötigt. Bei einer Anzahl von vier Zyklen pro Patient ergeben sich daher Kosten von 39,08 – 60,92 €.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	9,11 €
Prä- und Posthydratation	9,77 € – 15,23 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Erläuterungen zu den Kosten pro Leistung der jeweiligen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen finden sich im Absatz oberhalb von Tabelle 3-21.

*Geben Sie in Tabelle 3-22 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*

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

Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-13 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Entfällt	-	-
+ Carboplatin		Entfällt	-	-
+ Etoposid		Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>		-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>		-
Cisplatin		Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	36,44 €	266.740,80 € (265.137,44 € – 311.634,88 €)
		Prä- und Posthydratation	39,08 € – 60,92 € (Mittelwert = 50,00 €)	366.000,00 € (363.800,00 € – 427.600,00 €)
	<b>Summe</b>		632.740,80 € (628.937,44 € – 739.234,88 €)	
+ Etoposid		Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>		-
<i>Erhaltungstherapie</i>				
BSC	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Entfällt	-	-
		<b>Summe</b>		-
BSC: Best Supportive Care; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

**Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen**

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €
+ Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
+ Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	12	972 €
<b>Summe</b>					2.503 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Induktionstherapie</i>					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
+ Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	12	972 €
<b>Summe</b>					1.296 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
+ Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	12	972 €
<b>Summe</b>					1.296 €
<i>Erhaltungstherapie</i>					
BSC	Entfällt	-	-	-	-
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

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.

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 01. Oktober 2015) fallen pro applikationsfertiger Einheit Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe“ (12).

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 applikationsfertiger Zubereitung abgebildet.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) 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.*



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

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	76.441,01 €	559.548.193 € (556.184.789 € – 653.723.518 €)
+ Carboplatin		1.900,04 €	13.908.293 € (13.824.691 € – 16.340.486 €)
+ Etoposid		1.889,28 €	13.829.530 € (13.746.401 € – 16.157.123 €)
<b>Summe</b>		80.230,33 €	587.286.016 € (583.755.881 € – 686.221.127 €)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<i>Induktionstherapie</i>			
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	1.900,04 €	13.908.293 € (13.824.691 € – 16.340.486 €)
+ Etoposid		1.889,28 €	13.829.530 € (13.746.401 € – 16.157.123 €)
<b>Summe</b>		3.789,32 €	27.737.823 € (27.571.092 € – 32.497.609 €)
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	518,12 €	3.792.638 € (3.769.841 € – 4.430.962 €)
+ Etoposid		1.889,28 €	13.829.530 € (13.746.401 € – 16.157.123 €)
<b>Summe</b>		2.407,40 €	17.622.168 € (17.516.242 € – 20.588.085 €)
<b>Erhaltungstherapie</b>			
BSC	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erstlinienbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Therapie des ES-SCLC ist nach Jahrzehnten der Stagnation stark im Wandel. Dies ist in erster Linie der Einführung der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab zu verdanken. Durch die Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid steht eine neue, wirksame und verträgliche Therapieform für alle Patienten zur Verfügung, die bisher mit Standard-Chemotherapie behandelt wurden. Atezolizumab ist zurzeit der einzige im Anwendungsgebiet zugelassene Checkpoint-Inhibitor.

Im Folgenden werden Faktoren dargestellt, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid besitzen.

Die Krebsimmuntherapie in Kombination mit der Standard-Chemotherapie wird sich aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in der Behandlung des ES-SCLC voraussichtlich schnell als neuer Standard für die Erstlinientherapie etablieren. Allerdings kann der Einsatz von Atezolizumab durch Präferenzen von Patienten und behandelnden Ärzten für alternative Therapien eingeschränkt werden.

Laut Fachinformation liegen für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid 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 in Kombination mit Carboplatin und Etoposid vor, weshalb diesbezüglich keine Angaben gemacht werden können.

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid 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 ES-SCLC 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 werden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße a) Dosierung pro Zyklus und b) Dosierung pro m<sup>2</sup> KOF verwendet. Zur Definition des „unisex-Standardpatienten“ wird auf die Daten des Statistischen Bundesamtes (Mikrozensus 2017) (6) sowie auf die darauf basierende Formel von Du Bois & Du Bois (7) zurückgegriffen.

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

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 15. August 2019) berechnet. Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a Abs. 8 SGB V genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (13). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde

der in der Lauer-Taxe mit Stand 15. August 2019 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €). Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für einen Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 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 in 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. Zur Quantifizierung der Arzneimittelkosten für die aufgeführten Prä- und Zusatzmedikationen wird auf den G-BA Beschluss zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet verwiesen (14).

#### **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. Die Jahrestherapiekosten und die möglichen zusätzlich notwendigen medikamentösen GKV-Leistungen wurden unter Berücksichtigung des Verwurfes berechnet.

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

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

#### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>. [aufgerufen 18.09.2019].
2. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0., AWMF-Registernummer: 020/007OL. Stand: 02.2018. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf). [aufgerufen 16.08.2019].
3. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand 11.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014209>. [aufgerufen 12.08.2019].

4. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm: Stand 12.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/003529>. [aufgerufen 19.08.2019].
5. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Riboposid®: Stand 06.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/005256>. [aufgerufen 13.08.2019].
6. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung 2017 vom 02.08.2018. 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 20.02.2019].
7. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5):303-11; discussion 312-3.
8. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdo)/Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/anzneimittel/atc-klassifikation/>. [aufgerufen 20.02.2019].
9. TEVA GmbH. Fachinformation Eto-GRY® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand 12.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/001388>. [aufgerufen 22.08.2019].
10. TEVA GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand 01.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012558>. [aufgerufen 12.08.2019].
11. Lauer-Fischer. WEBAPO LAUER-TAXE® zu: Tecentriq (1.200 mg), Carboplatin (50 mg, 150 mg, 600 mg), Cisplatin (50 mg) und Etoposid (200 mg). Stand: 15.08.2019. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauertaxe/webapo-infosystem/>. [aufgerufen 23.08.2019].
12. 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet): vom 04.02.2016. 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 20.02.2019].
13. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988. BGBI. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 6. Mai 2019 (BGBl. I S. 646) geändert worden ist. Stand: 03.2019. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/SGB\\_5.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf). [aufgerufen 29.07.2019].
14. 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): vom 03.08.2017; 2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D274\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf) [aufgerufen am: 29.07.2019].

### 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 I der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Tecentriq<sup>®</sup> entnommen. Dabei wurden die für die Indikation ES-SCLC relevanten Passagen der Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt (1, 2).

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

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

#### Dosierung

Bitte beachten Sie für die Arzneimittel der Kombinationstherapie die jeweiligen Fachinformationen (siehe auch Abschnitt 5.1).

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

Auf die Induktionsphase folgt eine Erhaltungsphase ohne Chemotherapie, während der Tecentriq 1.200 mg alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

#### *Dauer der Behandlung*

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

#### *Verspätete oder versäumte Dosen*

Wenn eine geplante Dosis von Tecentriq versäumt wurde, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Das Anwendungsschema muss so angepasst werden, dass ein 3-wöchiges Intervall zwischen den Dosen eingehalten wird.

*Dosisanpassung während der Behandlung*

Eine Dosisreduktion von Tecentriq wird nicht empfohlen.

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

Tabelle 3-25: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
Pneumonitis	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hepatitis	Grad 2: (ALT oder AST $>3$ bis $5x$ obere Grenze des Normalwerts [ULN] 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
Kolitis	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
Hypothyreose oder Hyperthyreose	Symptomatisch	<p>Behandlung mit Tecentriq unterbrechen</p> <p><u>Hypothyreose:</u> Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch eine Thyroxin-Ersatztherapie unter Kontrolle gebracht wurden und die TSH-Spiegel abnehmen</p> <p><u>Hyperthyreose:</u> Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch ein Thyreostatikum unter Kontrolle gebracht wurden und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert</p>
Nebenniereninsuffizienz	Symptomatisch	<p>Behandlung mit Tecentriq unterbrechen</p> <p>Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf <math>\leq 10</math> mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist</p>
Hypophysitis	Grad 2 oder 3	<p>Behandlung mit Tecentriq unterbrechen</p> <p>Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf <math>\leq 10</math> mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist</p>
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Typ-1-Diabetes mellitus	Grad 3 oder 4 Hyperglykämie (Nüchternblutglucose von $>250$ mg/dl oder $13,9$ mmol/l)	<p>Behandlung mit Tecentriq unterbrechen</p> <p>Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald durch eine Insulin-Ersatztherapie eine Kontrolle des Stoffwechsels erreicht wurde</p>



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

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1 oder 2	Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Behandlung unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hautausschlag	Grad 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald der Hautausschlag abgeklungen ist und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom und Meningoenzephalitis	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Pankreatitis	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel ( $>2x$ 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
Myokarditis	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

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

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
Nephritis	Grad 2 (Kreatininspiegel >1,5 – 3,0x gegenüber Behandlungsbeginn oder >1,5 – 3,0x ULN)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4 (Kreatininspiegel >3,0x gegenüber Behandlungsbeginn oder >3,0x ULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myositis	Grad 2 oder 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen
	Grad 4 oder Grad 3 rezidivierender Myositis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
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 ≤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)
Anmerkung: Nebenwirkungsgrade entsprechen den Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4) des National Cancer Instituts. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: Oberer Normwert		

### Spezielle Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### *Ältere Patienten*

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten im Alter von ≥65 Jahren keine Dosisanpassung von Tecentriq erforderlich (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).

### *Nierenfunktionsstörung*

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

### *Leberfunktionsstörung*

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Tecentriq wurde bisher nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (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, ES-SCLC und Zweitlinien-UC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

### Art der Anwendung

Tecentriq wird intravenös angewendet. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden.

Die Initialdosis von Tecentriq muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

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

### **Gegenanzeigen**

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

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

### Immunvermittelte Nebenwirkungen

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 5x ULN oder Bilirubin im Blut >1,5 bis 3x ULN) länger als 5 bis 7 Tage anhalten, und eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich das unerwünschte Ereignis auf ≤Grad 1 verbessert, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥1 Monat auszuschleichen.

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

### Immunvermittelte Kolitis

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

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

### Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

Asymptomatische Patienten mit auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests können mit Atezolizumab behandelt werden. Bei symptomatischer Hypothyreose ist die

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

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf  $\leq$ Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von  $\geq 1$  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.

### Immunvermittelte Nephritis

Das Auftreten von Nephritis wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Änderungen der Nierenfunktion zu überwachen.

Bei Nephritis 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 Nephritis Grad 3 oder 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abzusetzen.

### Immunvermittelte Myositis

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

Bei Myositis Grad 2 oder 3 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden (1 – 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents) einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf  $\leq$ Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide, wie klinisch indiziert, 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 orales Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Myositis Grad 4 oder rezidivierender Myositis Grad 3 dauerhaft abzusetzen oder, wenn die Kortikosteroid-Dosis nicht innerhalb von 12 Wochen nach Auftreten auf ein Äquivalent von  $\leq$ 10 mg/Tag Prednison verringert werden konnte.

### Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden 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 mit erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen und Patienten mit unzureichender



hämatologischer Funktion bzw. unzureichenden Funktionen von Endorganen. 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.

### Patientenpass

Jeder Arzt, der Tecentriq verschreibt, muss mit der Fachinformation und den Behandlungsempfehlungen vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Tecentriq® mit dem Patienten besprechen. Dem Patienten wird ein Patientenpass ausgehändigt und er wird aufgefordert, diesen immer bei sich zu tragen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

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

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

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

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Atezolizumab in die Muttermilch übergeht. Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der erwartungsgemäß in der menschlichen Vormilch und in geringen Konzentrationen auch in der Muttermilch enthalten ist. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Tecentriq zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

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

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Tecentriq hat 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**

Da keine Studien zur Kompatibilität vorliegen, darf das Arzneimittel, 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 bis zu 24 Stunden bei  $\leq 30$  °C und für bis zu 30 Tage bei 2 – 8 °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 – 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur ( $\leq 25$  °C) nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 – 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 oder bakteriostatisch wirkende Substanzen und muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen.

### Aseptische Zubereitung, Handhabung und Aufbewahrung

Eine aseptische Handhabung ist bei der Zubereitung der Infusion sicherzustellen. Die Zubereitung ist:

- unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal, gemäß den Regeln der guten Herstellungspraxis, insbesondere in Bezug auf die aseptische Zubereitung von Parenteralia, durchzuführen.
- unter einem Laminar-Flow-Abzug oder an einer biologischen Sicherheitswerkbank, unter Einhaltung der Standard-Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Handhabung intravenöser Substanzen, herzustellen.
- nach erfolgter Zubereitung der Lösung zur intravenösen Infusion angemessen zu lagern, um die Aufrechterhaltung der aseptischen Bedingungen sicherzustellen.

Nicht schütteln.

### Hinweise zur Verdünnung

Für die empfohlene Dosis von 1200 mg: 20 ml Konzentrat von Tecentriq aus der Durchstechflasche entnehmen und in einem 250-ml-Polyvinylchlorid(PVC)-, Polyolefin(PO)-, Polyethylen(PE)- oder Polypropylen(PP)-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen. Nach der Verdünnung sollte 1 ml der Lösung ca. 4,4 mg Tecentriq (1200 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), Polyolefin (PO), Polyethylen (PE) oder Polypropylen (PP) 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.

Andere Arzneimittel nicht über denselben Infusionskatheter verabreichen.

### Beseitigung

Die Freisetzung von Tecentriq<sup>®</sup> 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 (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben: Tecentriq<sup>®</sup> 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 (2).

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

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

Folgende “Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID der EPAR Product Information (1) genannt:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

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

---

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

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
  - Immunvermittelte Myokarditis
  - Immunvermittelte Nephritis
  - Immunvermittelte Myositis
  - Infusionsbedingte Reaktionen
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen
- Angaben darüber, wie die Sicherheitsbedenken durch geeignetes Monitoring und geeignetes Management minimiert werden können.

- Erinnerung, den Patientenpass an alle Patienten abzugeben, die mit Tecentriq® behandelt werden und sie anzuweisen, diesen jedem Angehörigen von Gesundheitsberufen vorzulegen, der sie behandeln könnte.
- Erinnerung, die Patienten/deren Betreuungspersonen über die Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen aufzuklären sowie über die Notwendigkeit, diese sofort ihrem Arzt mitzuteilen.

Der **Patientenpass** soll folgende Kernaussagen enthalten:

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

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

- 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: 31. Dezember 2020
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 beschrieben und im EPAR veröffentlicht wurden, sind in Tabelle 3-26 dargestellt:

Tabelle 3-26: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Hepatitis	
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 E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>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> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>W040486 (Beobachtungsstudie)</p> <p>Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind:</p> <p>Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</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 E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>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> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>W040486 (Beobachtungsstudie)</p> <p>Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind:</p> <p>Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</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 E.U. 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></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</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 E.U. 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></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>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 [95 %-KI]: 1,70 [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.</p> <p>Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Hypo- oder Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis bei individuellen mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. 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></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, 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 immunvermittelter Neuropathien bei individuellen mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. 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></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</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 E.U. 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></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</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></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>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> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>W040486 (Beobachtungsstudie)</p> <p>Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind:</p> <p>Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>



<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	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. 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></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Nephritis</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 Nephritis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. 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></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Myositis</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 Myositis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. 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></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine</p>
<b>Wichtiges potenzielles Risiko: Anti-Drug-Antikörper</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Risikofaktoren für die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern sind derzeit nicht bekannt.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.8-Nebenwirkungen</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studie GO28915 (OAK)</p>

<b>Wichtiges potenzielles Risiko: Embryo-fötale 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-fötaler 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 E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine</p>
<b>Fehlende Information: Gleichzeitige Anwendung mit anderen Immunmodulatoren</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Dieses Sicherheitsbedenken, das als fehlende Information erachtet wird, ist als eines der Ausschlusskriterien innerhalb des Abschnitts zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in der E.U. SmPC erwähnt.</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studie GO29322</p>
<b>Fehlende Information: Langzeitsicherheit</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Vorgeschlagener Text in der E.U. SmPC Keiner</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MO29983</li> <li>• MO39171</li> </ul>

<b>Fehlende Information: Gleichzeitige oder sequenzielle Anwendung von Atezolizumab mit intravesikalem Bacillus Calmette-Guérin zur Behandlung des Urothelkarzinoms</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen werden in der EU SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Enthält die Formulierung, dass Patienten, welche einen Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss verabreicht bekamen von klinischen Studien ausgeschlossen waren.</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studie WO29635</p>
<p>Quelle: (1) EU: Europäische Union; HCP: Angehörige von Gesundheitsberufen; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p>	

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Tecentriq ergeben sich keine weiteren Anforderungen (2).

*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 (2).

**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 (1), Risk-Management-Plan (EU-RMP) (3), und die Fachinformation Tecentriq 1200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2).

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Tecentriq<sup>®</sup>; Stand September 2019.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq<sup>®</sup> 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>. [aufgerufen 18.09.2019].
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. The EU Risk Management Plan for Tecentriq / Atezolizumab Version number 9.1. Date of approval (opinion date): 25.07.2019; 2019.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Infusion	Die Initialdosis von Tecentriq muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen (Seite 1, 4.2 Art der Anwendung).	ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Fachinformation hat den Stand vom September 2019 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die EBM-Version 2019/3 Quartal verwendet (2).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>. [aufgerufen 18.09.2019].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2019 vom 30.08.2019. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2019.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_3._Quartal_2019.pdf). [aufgerufen 03.09.2019].