

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq[®])

Roche Pharma AG

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen und keine EGFR-Mutationen oder ALK-positives NSCLC haben, in Erstlinienbehandlung

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

Stand: 17.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
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	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Immunhistochemische Bestimmung der PD-L1-Expression mit unterschiedlichen Antikörpern beim NSCLC (47).....	15
Tabelle 3-2: Klinische Symptome eines Lungenkarzinoms (modifiziert nach (49)).....	16
Tabelle 3-3: Allgemeinzustand nach ECOG-PS/WHO-Performance Status (52).....	17
Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation von Lungenkarzinomen.....	18
Tabelle 3-5: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC.....	20
Tabelle 3-6: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz bei ICD-10 C33–34 für die Jahre 2014–2016 (103).....	27
Tabelle 3-7: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen* für das Lungenkarzinom (C33- C34), Deutschland, 2016.....	28
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Atezolizumab-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2021-2026.....	33
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	35
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab infrage kommen, Prognose für 2021.....	35
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	50
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	51
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	52
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	55
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	56
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	57
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	57
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-21: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq.....	65
Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	84

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinie
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic lymphoma kinase)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma B-Tyrosinkinase
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BSC	Best supportive care
DDR	Deutsche Demokratische Republik
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG(-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group(-Performance Status)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EML4	Echinoderm microtubule associated protein like 4-gen
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Immunzellen (Immune cells)
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IHC	Immunhistochemie
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten rat sarcoma-gen
nab	Nanoparticle albumin bound

Abkürzung	Bedeutung
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosinkinase
OMD	Oligometastatic disease
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-1	Programmed death-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
RET	Protoonkogen, rearranged during transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS-1	C-Ros Oncogene 1
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
TC	Tumorzellen (Tumor cells)
TPS	Tumor Proportion Score
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USA	United States of America
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular endothelial growth factor)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab für das hier vorliegende Dossier lautet:

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (*tumour cells*, TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (*immune cells*, IC) aufweisen und die keine EGFR(*epidermal growth factor receptor*, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK(*Anaplastische-Lymphomkinase*)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1). (1).

Zum Zeitpunkt der Planung, Konzeption und Initiierung der Studie IMpower110 im Jahr 2014 lautete die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) (alle Erstlinien-NSCLC Patienten ohne Differenzierung nach dem PD-L1-Expressionsgrad):

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus.

Unter Beachtung des Zulassungsstatus kann eine additive Gabe von Bevacizumab zur cisplatinhaltigen Zweifachkombinationstherapie erwogen werden.

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum in Frage kommen. (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Teil A Ziffer III)

Ergänzung zur Erhaltungstherapiephase:

Bei Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit einer der oben genannten Platin-basierten Chemotherapien kann eine kontinuierliche- bzw. Wechsel-Erhaltungstherapie mit Pemetrexed oder eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Bevacizumab unter Beachtung des Zulassungsstatus gegeben werden.

Für Patienten, die nicht für eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab oder Pemetrexed in Frage kommen, besteht in der Erhaltungsphase nur die Option von Best Supportive Care (BSC) im Anschluss an die Induktionstherapie.

Zum aktuellen Zeitpunkt ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zVT:

- Pembrolizumab als Monotherapie

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein erstes Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit plattenepithelialer sowie nicht-plattenepithelialer Histologie fand am 29. Oktober 2014 statt. Die in diesem Gespräch vom G-BA festgelegte zVT entsprach dem damaligen Therapiestandard, einer Platin-basierten Chemotherapie (2). Die Planung und Konzeption der Studie IMpower110 erfolgte auf Grundlage dieser zVT-Vorgabe. Eine Krebsimmuntherapie war zu diesem Zeitpunkt nicht zugelassen.

Ein weiteres Beratungsgespräch fand am 03. April 2020 statt (Beratungsanforderung 2020-B-020) (3). In diesem Gespräch wurde vom G-BA folgende zVT anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) (4) für erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression), ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen festgelegt:

- Pembrolizumab als Monotherapie (3).

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der aktuellen zVT für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem TPS von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen und leitet den Zusatznutzen gegenüber der zVT Pembrolizumab als Monotherapie über einen indirekten Vergleich ab. Darüber hinaus werden unterstützend und aus Gründen der Transparenz die Daten des direkten Vergleichs gegenüber des 2014 geltenden Therapiestandards, einer Platin-basierten Chemotherapie dargestellt.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Beratungen durch den G-BA waren Grundlage der Benennung und Begründung der zVT im vorliegenden Dossier (2, 3, 5).

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: Stand: April 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-074. MPDL3280A zur Behandlung des nicht-kleinzelligen PD-L1-positiven Lungenkarzinoms: Stand: 02.12.2014; 2014.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-020: Datum des Gespräches: 03.04.2020; 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 20. November 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.02.2021 B1, in Kraft getreten am 25. Februar 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf [aufgerufen am: 04.03.2021].
5. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): vom 3. August 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3033/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_BAnz.pdf [aufgerufen am: 11.11.2020].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der Erkrankung und ihres Verlaufs

Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen (1). Im Jahr 2016 betrug die Anzahl an Neuerkrankungen in Deutschland 57.460 Patienten (2). Bei Männern war das Lungenkarzinom mit einem Anteil von 23,5 % die häufigste krebsbedingte Todesursache, bei Frauen nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste mit einem Anteil von 15,7 % (3).

Unbehandelt ist die Prognose des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC, Non-small cell lung cancer) mit einer mittleren Überlebenszeit von sieben Monaten ungünstig (3). Laut Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) betragen die gemittelten relativen 5-Jahres-Überlebensraten nur 15 % für betroffene Männer und 21 % für betroffene Frauen (3). Mehr als 50 % der Patienten mit NSCLC befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt mit fortschreitendem Krankheitsstadium deutlich (4, 5).

Seit Langem gilt das Rauchen als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen. Laut Einschätzung der International Agency for Research on Cancer steigt das Risiko für die Entstehung von Lungenkarzinomen jedweder histologischer Typisierung bei beiden Geschlechtern proportional zur Exposition – mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten sowie der Dauer des Nikotinkonsums – an (6). So haben beispielsweise aktive männliche Raucher ein 24-fach höheres Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln, als lebenslange Nichtraucher (7, 8). Nach Angabe des RKI können bei Männern bis zu neun von zehn, bei Frauen mindestens sechs von zehn Erkrankungen auf aktives Rauchen zurückgeführt werden (3). Das Risiko ist durch Passivrauchen ebenfalls erhöht. (9–11). Neben dem Rauchen zählen die Exposition gegenüber Asbest, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Quarz- und Nickelstäuben, Radon oder ionisierender Strahlung sowie Belastungen durch Dieselmotorabgase und Feinstaub zu den Risikofaktoren (3, 9, 11). Beruflich exponierte Personen sind stärker gefährdet, da für die genannten Faktoren das Risiko mit Menge und Dauer der Belastung korreliert. Eine berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen wird für etwa 9 – 15 % aller Fälle von Lungenkarzinomen verantwortlich gemacht (3, 9). Bedingt durch den demografischen Wandel in der Bundesrepublik Deutschland kam es in den vergangenen 10 Jahren zu einer stetigen Zunahme der Inzidenz des Lungenkarzinoms. Bei den Frauen

addiert sich dieser demografische Effekt zu dem ohnehin steigenden Erkrankungs- und Sterberisiko. Ein Anwachsen der Fallzahlen bis zum Jahr 2040 um fast 25 % wird aufgrund der heute verfügbaren Daten prognostiziert (12).

Histologie und molekularpathologische Charakteristika

Das Lungenkarzinom hat seinen Ursprungsort im respiratorischen Epithel. Es werden traditionell zwei histologische Hauptformen unterschieden: Das NSCLC ist mit etwa 80 - 85 % am häufigsten vertreten, mit 10 – 15 % kommt das kleinzellige Lungenkarzinom (Small cell lung cancer, SCLC) seltener vor. Weitere Formen - wie Karzinoide - nehmen nur einen geringen Anteil unter 5 % ein (13, 14). Die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC ist klinisch besonders wichtig, da zur Behandlung unterschiedliche Strategien erforderlich sind (9). Innerhalb der Gruppe der NSCLC bilden Adenokarzinome mit 40 % den häufigsten Subtyp, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit 25 – 30 %, großzelligen Karzinomen mit 10 – 15 % und anderen Subtypen mit weniger als 15 % Häufigkeit (14). In Abgrenzung zu Plattenepithelkarzinomen werden dabei Adenokarzinome, großzellige Karzinome und andere Subtypen als NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie zusammengefasst.

Da sich die aufgeführten histologisch definierten Subtypen des NSCLC in ihrem Ansprechen auf den lange einzig verfügbaren Therapiestandard platinhaltige Chemotherapie nicht unterschieden, wurden alle nicht-kleinzelligen Karzinome zunächst unter dem Begriff NSCLC subsummiert. Das begann sich mit der Verfügbarkeit spezifischer Therapien für Patienten mit Tumoren nicht-plattenepithelialer Histologie wie dem Zytostatikum Pemetrexed oder dem Anti-VEGF (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Antikörper Bevacizumab zu ändern (9, 15, 16).

In den letzten Jahren hat darüber hinaus die Einteilung des NSCLC anhand molekularpathologischer Charakteristika, wie beispielsweise unterschiedlicher kanzerogener Veränderungen des Zellgenoms, an Bedeutung gewonnen. Veränderungen, die eine Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit auf bestimmte Therapien ermöglichen oder die selbst als therapeutisches Ziel dienen können, sind von besonderem Interesse (17–20). Als häufigste molekulare Abweichung finden sich bei etwa 29 % der NSCLC-Patienten mit pulmonalen Adenokarzinomen Mutationen des Kirsten rat sarcoma-Gens (KRAS) (21). Für diese Mutation gibt es aktuell noch keine zielgerichtete Therapie. Der KRAS-Nachweis ist jedoch diagnostisch relevant, da diese Mutation das gleichzeitige Vorhandensein von anderen kanzerogenen Veränderungen des Zellgenoms, z. B. eine Mutation der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR und eine Translokation der ALK, nahezu ausschließt (17). Mutationen des EGFR, die eine Zielstruktur für die Behandlung mit EGFR-Inhibitoren bieten (22–27), kommen bei etwa 11 % der kaukasischen Patienten mit einem pulmonalen Adenokarzinom vor (21). Für den deutschen Versorgungskontext geht man von einem Anteil von 4,9 % der Patienten mit NSCLC aus, deren Tumoren eine EGFR-Mutation aufweisen (28, 29). Durch die gezielte Behandlung mit EGFR-Inhibitoren lässt sich die Prognose von Patienten mit einem EGFR-positiven NSCLC verbessern (30).

Etwa 2 – 7 % aller NSCLC-Patienten weisen ein durch Translokation entstandenes ALK-Fusionsgen auf (21, 31, 32). Für den deutschen Versorgungskontext geht man von einem Anteil von 2,0 % bis 3,9 % der Patienten mit NSCLC aus, die eine ALK-Translokation aufweisen (28, 29, 33). Durch ALK-Translokationen induzierte Fusionen des ALK-Gens mit dem Echinoderm microtubule associated protein like 4-Gen (EML4) fördern das Tumorwachstum durch Anregung der Zellproliferation und Hemmung der Apoptose (34–40). Das ALK-induzierte Tumorwachstum kann durch spezifische ALK-Inhibitoren gehemmt werden (35, 41).

Als weitere krebsfördernde genetische Veränderungen des NSCLC wurden vor kurzem bei jeweils etwa 1 – 2 % der Patienten folgende Mutationen identifiziert: ROS1-Fusionen (C-Ros Oncogene 1), PI3K-Mutationen (Phosphatidylinositol-3-Kinase), BRAF-Mutationen (Rapidly accelerated fibrosarcoma B-Tyrosinkinase), HER2-Mutationen (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, Human Epidermal growth factor Receptor 2), RET-Fusionen (Protoonkogen, rearranged during transfection) und NTRK (neurotrophe Tyrosinkinasen)-Fusionsgene (42–44). Für die genannten molekularen Veränderungen gibt es inzwischen zielgerichtet wirkende Medikamente bzw. Medikamente, die sich in der klinischen Entwicklung befinden (45).

Neben den Mutationsanalysen der oben beschriebenen Zielstrukturen ist beim NSCLC die immunhistochemische Bestimmung von PD-L1 (Programmed death-ligand 1) auf den Tumorzellen und auf tumorinfiltrierenden Immunzellen relevant. Teilweise hängt die Indikation für eine Krebsimmuntherapie von einer positiven Expression von PD-L1 ab. (9, 12, 31, 46).

PD-L1-Bestimmung

Wenn die Mutationsanalysen der oben beschriebenen Zielstrukturen keinen Hinweis auf eine behandelbare molekulare Veränderung ergaben, wird seit Einführung der verschiedenen PD-1 (Programmed death1)/PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren in die Behandlung des NSCLC auch die Bestimmung der PD-L1-Expression im Kontext individualisierter Therapieentscheidungen von den nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (9, 12, 31). Der Biomarker „PD-L1-Expression“ stellt somit ein wichtiges Merkmal im Hinblick auf die Wahl der passenden Therapie des NSCLC dar. Im Rahmen der Entwicklung verschiedener therapeutischer PD-(L)1 Antikörper wurden jeweils geeignete voneinander unterschiedliche Testverfahren für die PD-L1-Expressionsbestimmung etabliert. Grundsätzlich wird bei allen Testverfahren für die PD-L1-Bestimmung menschliches Formalin-fixiertes, Paraffin-gebettetes Tumorgewebe verwendet und anschließend mittels immunhistochemischer (IHC) Verfahren analysiert. IHC-basierte Scoring-Kriterien beschreiben die jeweiligen PD-L1-Expressionsgrade mit unterschiedlichen Cut-offs. Verfügbare Testverfahren unterscheiden sich in Bezug auf den zugrundeliegenden Antikörper, die untersuchten Zielstrukturen, wie Tumorzellen und / oder Tumor-infiltrierende Immunzellen, als auch die für die jeweiligen Testverfahren spezifisch festgelegten Scoring-Mechanismen (siehe Tabelle 3-1) (9, 12, 31).

Tabelle 3-1: Immunhistochemische Bestimmung der PD-L1-Expression mit unterschiedlichen Antikörpern beim NSCLC (47)

Für Immunhistochemie verwendeter Antikörper	PD-L1-Expression negativ	PD-L1-Expression positiv	PD-L1-Expression hoch
Ventana SP142	TC0 und IC0 Membranständige PD-L1-Färbung jeglicher Intensität bei < 1 % der lebenden Tumorzellen und tumorinfiltrierenden Immunzellen, die < 1 % des mit Tumorzellen besetzten Tumorbereichs bedecken, in Verbindung mit intratumoralem und benachbartem peritumoralem Stroma	TC1/2/3 und/oder IC1/2/3 Membranständige PD-L1-Färbung jeglicher Intensität bei ≥ 1 % der lebenden Tumorzellen oder tumorinfiltrierenden Immunzellen, die ≥ 1 % des mit Tumorzellen besetzten Tumorbereichs bedecken, in Verbindung mit intratumoralem und benachbartem peritumoralem Stroma	TC3 und/oder IC3 Membranständige PD-L1-Färbung jeglicher Intensität bei ≥ 50 % der lebenden Tumorzellen oder tumorinfiltrierenden Immunzellen, die ≥ 10 % des mit Tumorzellen besetzten Tumorbereichs bedecken, in Verbindung mit intratumoralem und benachbartem peritumoralem Stroma
Ventana SP263	TPS < 1 % Membranständige PD-L1-Färbung jeglicher Intensität bei < 1 % der lebenden Tumorzellen	TPS ≥ 1 % Membranständige PD-L1-Färbung jeglicher Intensität bei ≥ 1 % der lebenden Tumorzellen	TPS ≥ 50 % Membranständige PD-L1-Färbung jeglicher Intensität bei ≥ 50 % der lebenden Tumorzellen
Dako 28-8 ¹	TPS < 1 % Membranständige PD-L1-Färbung jeglicher Intensität bei < 1 % der lebenden Tumorzellen	TPS ≥ 1 % Membranständige PD-L1-Färbung jeglicher Intensität bei ≥ 1 % der lebenden Tumorzellen	TPS ≥ 10 % Membranständige PD-L1-Färbung jeglicher Intensität bei ≥ 10 % der lebenden Tumorzellen
Dako 22C3	TPS < 1 % Membranständige PD-L1-Färbung jeglicher Intensität bei < 1 % der lebenden Tumorzellen	TPS ≥ 1 % Membranständige PD-L1-Färbung jeglicher Intensität bei ≥ 1 % der lebenden Tumorzellen	TPS ≥ 50 % Membranständige PD-L1-Färbung jeglicher Intensität bei ≥ 50 % der lebenden Tumorzellen
¹ für nicht-plattenepitheliales NSCLC			

Symptome

Bei allen Lungenkarzinomtypen treten Symptome oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf. Zu den häufigsten Symptomen zählen Husten, Gewichtsverlust, Atemnot und Brustschmerzen (Tabelle 3-2) (48, 49). Besonders häufig treten bei den Patienten Brustschmerzen auf. Dieses Symptom beeinträchtigt Patienten stark und kann meist erst durch einen multidisziplinären Therapieansatz verbessert werden. So ist neben einer adäquaten

medikamentösen schmerztherapeutischen Versorgung, eine anti-proliferative Therapie und ggf. oft auch eine lokale Radiotherapie zur Schmerzlinderung erforderlich (50).

Tabelle 3-2: Klinische Symptome eines Lungenkarzinoms (modifiziert nach (49))

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

Die Symptome können sowohl durch den Primärtumor als auch durch Metastasen hervorgerufen werden und sind zum großen Teil durch deren Größe und Ausbreitung bedingt (51). Ein wesentliches Ziel der Therapie des NSCLC besteht daher in der Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums, um die Beschwerden der Patienten zu lindern oder deren Auftreten hinauszuzögern (51). Ein Therapieansprechen ist Voraussetzung, um Einfluss auf das Tumorwachstum nehmen zu können.

Diagnose

Es gibt derzeit noch keine geeignete Methode zur Früherkennung von Lungenkrebs. Studien prüfen, ob und für wen Früherkennungsuntersuchungen z.B. mittels Niedrigdosis-Computertomografie empfohlen werden könnten (3). Ergibt sich aus der klinischen Allgemeinuntersuchung und einem auffälligen Befund bei der Thorax-Röntgenaufnahme der Verdacht auf ein Lungenkarzinom, sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden (9):

- Anamnese (Familienanamnese, Begleiterkrankungen und Schadstoffexposition) und Erfassung des Zigarettenkonsums in Packungsjahren (Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen [à 20 Stück] multipliziert mit der Anzahl an Jahren, in denen geraucht wurde)
- Klinische Untersuchung mit Berücksichtigung möglicher Tumorerkrankungen wie beispielsweise linksseitige Stimmbandparese, Horner-Syndrom, obere Einflusstauung
- Beurteilung des Allgemeinzustandes nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)/Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization)-Performance Status (52) (Tabelle 3-3)

- Laboruntersuchungen, wie Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber-/Nierenwerte, Gerinnungswerte

Tabelle 3-3: Allgemeinzustand nach ECOG-PS/WHO-Performance Status (52)

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

Eine routinemäßige Analyse bestimmter Proteine oder Peptide aus dem Blut (klassische Protein-/Peptid-Tumormarker) wird aufgrund der geringen Spezifität und Sensitivität beim NSCLC nicht empfohlen (53). Dagegen sind heute individuelle molekulargenetische Besonderheiten der Tumore bekannt, die sowohl zu deren Charakterisierung als auch zur Therapie genutzt werden können. Diese Bestimmungen dienen auch der Vermeidung von therapeutischen Maßnahmen mit eher begrenzter Aussicht auf einen Therapieerfolg. Die Bestimmung molekularpathologischer Veränderungen sollte möglichst bei allen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus sowie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom bei Nie- oder Leichtrauchern (< 10 Packungsjahren und > 15 Jahre Rauchstopp) vor Beginn der medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen (12).

Für alle NSCLC-Patienten ohne therapierbare genetische Aberrationen wird seit Einführung der Krebsimmuntherapien in die Behandlung des NSCLC die Bestimmung des PD-L1-Status vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie empfohlen (9, 12, 31).

Als weitere diagnostische Maßnahmen folgen gegebenenfalls eine Spiral-Computer Tomographie des Thorax einschließlich des Oberbauchs mit Leber und Nebennieren sowie eine Bronchoskopie oder eine Lungenbiopsie mit Entnahme von Gewebeprobe. Die histologische sowie zytologische Untersuchung der Biopsate ist für die Diagnosesicherung (54) und für die Unterscheidung zwischen NSCLC und SCLC unverzichtbar, da abhängig von der Histologie unterschiedliche Therapiestrategien empfohlen werden (12). Eine molekularbiologische Untersuchung ist ebenfalls bedeutsam, um die obengenannten Mutationen zu identifizieren.

Weil sich Prognose und Therapie des Lungenkarzinoms auch nach Stadium unterscheiden, erfolgen im Anschluss an die Basisdiagnostik die Stadieneinteilung mit Erhebung des Lymphknotenstatus und die Untersuchung auf Fernmetastasen. Wegen der Häufigkeit von Hirnmetastasen beim NSCLC hat außerdem die Magnetresonanztomographie des Schädels eine große Bedeutung (55).

Über die lokale Ausbreitung und den Befall von Lymphknoten können sich Lungenkarzinome prinzipiell in alle Organe absiedeln. Bevorzugt treten Metastasen außer in Lymphknoten in Knochen, Leber, Nebennieren und im Gehirn auf (9, 56).

Die Klassifikation der Lungenkarzinome erfolgt einheitlich für alle Entitäten nach der TNM-Klassifikation (Tabelle 3-4). Diese berücksichtigt die Tumorgöße (T) sowie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und (Fern-)Metastasen (M). Die bis dato gültige Version 7 der TNM-Klassifikation gemäß den Kriterien des Lung Cancer Staging Projects der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (57) wurde am 1. Januar 2017 durch die überarbeitete und ergänzte Version 8 ersetzt (12, 58–60).

Die TNM-Kategorie stellt die Grundlage für die Stadieneinteilung der Union for International Cancer Control (UICC) dar (Tabelle 3-5). Auch hier wurde die bis dato gültige Fassung (UICC7) (9, 60, 61) am 01. Januar 2017 durch eine aktualisierte Fassung (UICC8) abgelöst (12, 62).

Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation von Lungenkarzinomen

TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (57)		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (63)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder 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	Tis	Carcinoma in situ
T1	Größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt	T1	Größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
		T1a (mi)	Minimal invasives Adenokarzinom
T1a	Größter Durchmesser < 2 cm	T1a	Größter Durchmesser ≤ 1 cm
T1b	Größter Durchmesser > 2 < 3 cm	T1b	Größter Durchmesser > 1 oder ≤ 2 cm
		T1c	Größter Durchmesser > 2 oder ≤ 3 cm
T2	Größter Durchmesser > 3 < 7 cm oder Infiltration des Hauptbronchus oder Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte partielle Atelektase	T2	Größter Durchmesser > 3 aber ≤ 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
T2a	Größter Durchmesser > 3 < 5 cm	T2a	Größter Durchmesser > 3 aber ≤ 4 cm

	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (57)		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (63)	
	T2b	Größter Durchmesser > 5 < 7 cm	T2b	Größter Durchmesser > 4 aber ≤ 5 cm
	T3	Größter Durchmesser > 7 cm oder Infiltration von Zwerchfell, Nervus phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard Tumor im Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina, aber ohne Beteiligung der Carina Tumor-assoziierte komplette Atelektase oder obstruktive Pneumonie Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen	T3	Größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), Nervus phrenicus oder parietales Perikard Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	T4	Größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
	N0	Keine Lymphknotenmetastasen	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M	Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.		
	M0	Keine Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen	M1	Fernmetastasen
	M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall Maligner Pleuraerguss Maligner Perikarderguss	M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall Maligner Pleuraerguss Maligner Perikarderguss
	M1b	Fernmetastasen	M1b	Isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
			M1c	Mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 3-5: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC

Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7 (9, 61)				Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 (12, 62)							
Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M				
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0				
IA	T1a/b	N0	M0	IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0				
				IA2	T1b	N0	M0				
				IA3	T1c	N0	M0				
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0				
IIA	T1a/b T2a T2b	N1 N1 N0	M0 M0 M0	IIA	T2b	N0	M0				
								IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0
IIB	T1a-c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0								
				IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0				
IIB	T4 jedes T	N2 N3	M0 M0								
								IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b								
				IVB	jedes T	jedes N	M1c				

Charakterisierung der Zielpopulation und ihre Prognose

Die Zielpopulation für eine Atezolizumab-Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC umfasst erwachsene Patienten im Stadium IV, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen haben.

Gemäß Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Dossier auf NSCLC-Patienten, die sich im metastasierten Stadium der Erkrankung (Stadium IV) befinden und noch nicht systemisch mit einer Chemotherapie oder Krebsimmuntherapie vorbehandelt sind.

Es wird vorausgesetzt, dass keine oligo-metastasierte Erkrankung (Oligometastatic disease, OMD) mit Indikation zur kurativen Resektion, Radiation oder Radiochemotherapie besteht (64).

Die Lebensqualität dieser Patienten ist oft schlechter als die gesunder Personen oder von Patienten mit anderen bösartigen Erkrankungen (65). Sie wird beeinflusst durch Erkrankungssymptome, therapiebedingte Symptome, ihre physische und psychische Verfassung sowie den Ernährungszustand (65, 66).

Der Erhalt der Lebensqualität ist im Krankheitsverlauf unter den derzeitig verfügbaren Therapien nicht für alle Patienten möglich. Daher ist eine rasche Abnahme der Lebensqualität für viele Patienten in diesem Erkrankungsstadium klinischer Alltag.

Die frühe Aufnahme einer möglichst auf die Erkrankung und den Patienten zugeschnittenen Therapie ist das Mittel der Wahl, die Lebensqualität von NSCLC-Patienten zu verbessern bzw. sie zumindest zu erhalten. So soll den Patienten auch in der palliativen Therapiesituation ein weitgehend selbstbestimmtes und möglichst wenig eingeschränktes oder symptombelastetes Alltagsleben ermöglicht werden.

Die Datenerhebungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI zeigen, dass das Lungenkarzinom zu den Tumoren mit ungünstiger Prognose gehört (2). Das relative 5-Jahres-Überleben liegt in Deutschland für Frauen nur bei 21 % und für Männer bei 15 %, wobei das relative Überleben von Patienten im Stadium III oder IV erheblich schlechter ist als von Patienten in weniger fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (3, 67). Für Patienten im Erkrankungsstadium IV analog dem Anwendungsgebiet wurden bei unselektionierter Behandlung eine mediane Überlebenszeit zwischen 8 und 18 Monaten beschrieben (9, 68). Damit ist der prinzipiell für eine Behandlung zur Verfügung stehende Zeitraum beim metastasierten NSCLC im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen kurz. In der Regel zeigt die Tumorerkrankung eine rasche Verschlechterung mit infauster Prognose.

Da das NSCLC sich meist zunächst durch unspezifische Symptome äußert und eine frühzeitige Diagnosestellung selten ist, wird die maligne Erkrankung oft erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt. Die Symptomatik der fortgeschrittenen Grunderkrankung wird durch den Primärtumor sowie in erheblichem Umfang durch extrathorakale Metastasen verursacht. Fernmetastasen können prinzipiell alle Organsysteme betreffen (14, 69); hauptsächlich treten Metastasen beim NSCLC in Lymphknoten, Knochen, Leber, Nebennieren und Gehirn auf (70). Abdominale Metastasen wie Leber- oder Nebennierenmetastasen zeigen einen besonders negativen Einfluss auf die Prognose von NSCLC-Patienten (70).

Aufgrund der zentralen Lokalisation des primären Tumors kann es während des gesamten Behandlungsverlaufes zu schweren Komplikationen kommen, die sich rasch entwickeln können. Hierzu zählen Gefäßobstruktionen (u. U. mit oberer Einflusstauung), Bronchialobstruktionen, die Atmung beeinträchtigende Pleuraergüsse, lokale Einschmelzungen mit konsekutiven schweren Blutungen oder Infektionen, schmerzhafte oder frakturgefährdete Skelettmetastasen, drohende Querschnittssymptomatik durch spinale Metastasierungen oder

Symptome durch zerebrale Metastasen (9). Diese Komplikationen entstehen aufgrund eines schnellen Wachstums des Primärtumors und/oder durch rapide Ausbreitung von Metastasen. Daher sollten therapeutische Maßnahmen für einen raschen und effektiven Wirkungseintritt mit möglichst langanhaltender Wirksamkeit sorgen. Gerade aufgrund der insgesamt palliativen Zielsetzung der Therapie sollte die dadurch erreichte Symptomkontrolle nicht durch Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen der Lebensqualität konterkariert werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Therapeutische Ziele

Die Zielpopulation für eine Atezolizumab-Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC umfasst erwachsene Patienten im Stadium IV, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen haben.

Für diese Patienten ist eine palliative Therapie angezeigt. Sie sollten nach möglichst zeitnaher diagnostischer Entscheidungsfindung eine ebenso zügige und konsequente Umsetzung der geplanten Therapie erhalten.

Vor ein paar Jahren hat ein tiefgreifender Wandel der systemischen Therapie von Patienten mit NSCLC eingesetzt. Moderne molekulare und immunhistochemische Testverfahren zur Charakterisierung des Tumorgewebes haben zu einer Unterscheidung distinkter Tumorentitäten und zu einer immer differenzierteren und spezifischeren Therapie geführt. Die deutsche S3-Leitlinie sieht inzwischen die Testung auf molekulare Alterationen wie z.B. EGFR-Mutationen in den Exonen 18–21 und ALK-Translokationen, sowie eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression vor (9).

Grundsätzlich richtet sich die Therapie von NSCLC-Patienten nach dem Allgemeinzustand, möglichen Vorbehandlungen, der Symptomatik, spezifischen Komorbiditäten und der Patientenpräferenz, die unter anderem von der persönlichen Situation, Erfahrungen mit vorangegangenen Therapien und dem patientenindividuellen Alltag abhängen (9). Behandlungsziele für Patienten im Stadium IV sind neben der Reduktion tumorbedingter Symptome, die Verlängerung des Therapie-Ansprechens, die daraus resultierende Verlängerung der Zeit bis zum Progress sowie die Verlängerung der Überlebenszeit möglichst unter Erhalt der Lebensqualität (9). Bei der Wahl der Therapie spielt auch deren Verträglichkeit

eine entscheidende Rolle. Hier müssen vor allem bei den auf Chemotherapie basierenden Behandlungsansätzen oft deutliche Abstriche hingenommen werden. Die neueren Ansätze mit Krebsimmuntherapie sind insgesamt verträglicher, dafür allerdings mit neuen spezifischen, immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert.

Im Folgenden werden die derzeit zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen für chemotherapienaive Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem (PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) NSCLC ohne EGFR-Tumormutationen oder ALK-Translokationen dargestellt.

Behandlungsoptionen

Bei Vorliegen einer therapierbaren Mutation (z.B. EGFR, ALK, ROS1) sollten Patienten mit NSCLC zunächst zielgerichtet therapiert werden. Das Angebot an molekular stratifizierten Optionen für die Erstlinientherapie hat sich in wenigen Jahren im Zuge einer sehr dynamischen Entwicklung stetig erweitert.

Für Patienten ohne therapierbare Mutationen stehen mit der Chemotherapie und der Krebsimmuntherapie zwei unterschiedliche Wirkansätze zur Verfügung.

Platinbasierte Chemotherapien:

Zum Zeitpunkt der Konzeption der Studie IMpower110 war die alleinige Chemotherapie in Form einer platinbasierten Doublette geltender Therapiestandard für die Patienten in der Zulassungspopulation. Damit wurden bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0–1) – unabhängig von der gewählten Platin-Substanz sowie des Chemotherapie-Kombinationspartners – ein medianes Gesamtüberleben (Overall survival, OS) von etwa einem Jahr (71–74) und Ein-Jahresüberlebensraten von 31–36 % erreicht (75). Die Ansprechraten für NSCLC-Patienten ohne molekular stratifizierte Therapieoptionen betragen damit 24–40 % (71, 72, 74), das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-free survival, PFS) nur etwas mehr als ein halbes Jahr (74). Die zusätzliche Gabe des Antiangiogenesehemmers Bevacizumab zur Doublette Carboplatin/Paclitaxel mit anschließender Bevacizumab-Erhaltungstherapie zeigte in Meta-Analysen Vorteile bezüglich des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens. In der Zulassungsstudie von Bevacizumab betragen darunter das mediane PFS 6 Monate und das mediane OS 12 Monate (76–78).

Zytostatika wirken unspezifisch auf proliferierende Zellen und unterscheiden in ihrer Wirkung nicht zwischen Tumorzellen und gesunden Zellen. Die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC mit platinbasierten Chemotherapie-Doubletten ist daher mit einer Reihe von schweren und zum Teil therapielimitierenden Toxizitäten assoziiert (9, 12, 79).

Krebsimmuntherapie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie:

Inzwischen wurde die Erstlinientherapie für Patienten mit NSCLC unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus um die Option der Kombination aus platinbasierter Chemotherapie mit einer Krebsimmuntherapie erweitert (80, 81). Durch die Inhibition des PD-L1/PD-1-Signalweges und die Verstärkung der T-Zell Immunität durch die zusätzliche Krebsimmuntherapie wird ein tiefgreifendes und länger anhaltendes Ansprechen erzielt als durch eine alleinige

chemotherapeutische Behandlung (82, 83). Die Kombinationen aus Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibition sind effektiv. Sie konnten das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC auf ca. 19 Monate und von Patienten mit plattenepitheliale NSCLC auf ca. 16 Monate verlängern (84). Je nach Wahl der Krebsimmuntherapie sowie des Chemotherapie-Kombinationspartners variieren Ausmaß und Dauer des Ansprechens (85).

Es zeigen sich die bekannten Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen, welche ggfls. Dosisintensität und / oder Applikationsfrequenz beeinträchtigen. Die zusätzliche Gabe der Immuncheckpoint-Inhibitoren ist mit neuen spezifischen, immunvermittelten Ereignissen assoziiert.

Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren:

Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Karzinome keine aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen aufweisen, und die PD-L1-Hochexprimierer sind, steht die Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren als weitere Therapieoption zur Verfügung. (9, 31, 46). Die Therapie mit dem gegen PD-1 gerichteten Antikörper Pembrolizumab erzielte in dieser Patientengruppe eine bessere Wirksamkeit als eine platinbasierte Chemotherapie. Das Progressionsrisiko wurde um 50 % (HR = 0,50; 95 % KI [0,37; 0,68]) (86), das Mortalitätsrisiko um 51 % bzw. 31 % gesenkt (HR = 0,49; 95 % KI [0,34; 0,69] bzw. 0,69; 95 % KI [0,56 ; 0,85]) (12, 87, 88).

Diese Daten haben dazu geführt, dass die Leitlinien die Krebsimmunmonotherapie mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab als präferierte Therapieoption für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem PD-L1 hochexprimierendem NSCLC ohne aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen empfehlen (14, 37, 52).

Dabei traten im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie unter der Krebsimmunmonotherapie weniger therapieassoziierte schwere unerwünschte Ereignisse auf (86–89). Gleichwohl können Immuncheckpoint-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkprinzips in jedem Organsystem autoimmune Nebenwirkungen induzieren. (90, 91)

Therapeutischer Bedarf

Trotz kontinuierlicher und klinisch relevanter Verbesserungen der systemischen Erstlinientherapie ist die Prognose für Patienten im Anwendungsgebiet weiter ungünstig. Die Patienten versterben an ihrer Lungenkrebserkrankung. Ein Großteil der Patienten zeigt bereits nach weniger als einem Jahr eine Progression. Diese geht mit einer Zunahme der lungenkrebsspezifischen Symptomatik wie Fatigue, Appetitverlust, Dyspnoe, Husten, Schmerzen und Bluthusten und einer Minderung der Lebensqualität einher. Die Progression der Erkrankung erfordert eine Umstellung der Therapie, die wiederum bei Patienten mit starker Symptombelastung schlechtere Ergebnisse erreicht (92). Mit Fortschreiten der Erkrankung sind viele Patienten zunehmend körperlich eingeschränkt bzw. behindert. Hinzu kommen Irritationen, Stress und Depressionen (65).

Vor diesem Hintergrund ist für die Patienten im Anwendungsgebiet neben der Wirksamkeit die Verträglichkeit einer Therapie von großer Bedeutung. Das wird gestützt durch Ergebnisse einer Patientenbefragung, wonach neben progressionsfreiem Überleben und tumorassoziierten Symptomen die therapiebedingten Nebenwirkungen als wichtigste Kriterien für die Therapiewahl genannt wurden (93). Diese können die Betroffenen zusätzlich zu tumorbedingten Symptomen stark beeinträchtigen. Der Pneumonitis als weiterer pulmonaler Beeinträchtigung kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Viele NSCLC-Patienten zeigen auch aufgrund des vergleichsweise fortgeschrittenen Alters zum Teil multiple Komorbiditäten. Daher ist bei diesen Patienten die Vermeidung schwerer Nebenwirkungen besonders wichtig. Schließlich können therapiebedingte Nebenwirkungen bis zum Abbruch der Therapie führen und damit unter Umständen zur Progression der Erkrankung beitragen.

Aufgrund ihrer unspezifischen Wirkung auf proliferierende Zellen wird die Effektivität der platinbasierten Chemotherapie-Doubletten mit einer Reihe von schweren Toxizitäten erkauft. Immuncheckpoint-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper, die spezifisch an die jeweilige Zielstruktur auf den Tumor- und Immunzellen binden und nicht zu einer direkten Toxizität gegenüber normalen proliferierenden Zellen führen. Krebsimmunmonotherapien haben daher ein anderes Sicherheitsprofil. Sie sind als Monotherapie insgesamt verträglicher als platinbasierte Chemotherapien (86–88, 94, 95). Allerdings können Immuncheckpoint-Inhibitoren in jedem Organsystem autoimmune Nebenwirkungen induzieren. Häufig sind Kolitis, Hepatitis, kutane Nebenwirkungen, Endokrinopathien wie Thyreoiditis oder Hypophysitis, Pneumonitis sowie seltener Myositiden und neurologische Nebenwirkungen (90, 91).

Diese unerwünschten Ereignisse sind, auch wenn sie meist gut beherrschbar sind, für die Patienten relevant. So brachen 7–12 % der mit einer gegen PD-1-gerichteten Therapie behandelten Krebspatienten diese aufgrund von Nebenwirkungen ab (90). Für die präferierte Therapieoption im Anwendungsgebiet liegen zu diesem Endpunkt Zahlen aus den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 vor. Danach brachen bis zu 14 % der Patienten die Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab aufgrund therapiebedingter unerwünschter Ereignisse ab (86–88). Eine große Metaanalyse untersuchte therapiebedingte unerwünschte Ereignisse unter der Therapie mit PD-1 und PD-L1-Inhibitoren. Pneumonitiden, die insbesondere für NSCLC-Patienten kritische unerwünschte Ereignisse darstellen, waren mit 28 % die mit Abstand häufigste therapiebedingte Todesursache (91).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Anwendungsgebiet ein hoher Bedarf an Therapien besteht, die den Patienten neben einer hohen Effektivität ein optimiertes Verträglichkeitsprofil bieten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch eine Monotherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Atezolizumab

Atezolizumab ist bereits als Monotherapie in späteren Therapielinien des NSCLC zugelassen und stellt in der Therapie des NSCLC ein erprobtes, wirksames und verträgliches Krebsimmuntherapeutikum dar. Als Erstlinienbehandlung von Patienten mit PD-L1

hochexprimierendem metastasiertem NSCLC im Stadium IV, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen haben, bietet die Atezolizumab-Monotherapie im Vergleich zu platinbasierter Standardchemotherapie erhebliche, klinisch relevante Verbesserungen: ein höheres Tumoransprechen, eine längere Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung und ein längeres Gesamtüberleben unter Erhalt der Lebensqualität bei guter Symptomkontrolle und bei besserer Verträglichkeit.

Die Verbesserungen durch die Monotherapie mit Atezolizumab sind vergleichbar mit denen, die die Monotherapie mit Pembrolizumab im Anwendungsgebiet gegenüber Chemotherapie erreicht hat. Einige Leitlinien haben dies bereits berücksichtigt und empfehlen die Monotherapie mit Atezolizumab als weitere Option neben der mit Pembrolizumab (31, 96).

Verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren setzen an unterschiedlichen Zielstrukturen an. Hinweise darauf, dass sie sich in ihren Sicherheitsprofilen unterscheiden, gibt es aus mehreren systematischen Analysen (91, 97–100). So war die mittlere Inzidenz an unerwünschten Ereignissen vom Schweregrad ≥ 3 unter der Therapie mit PD-1-Inhibitoren höher als unter der mit PD-L1-Inhibitoren (91). In mehreren Analysen, darunter zwei Analysen, die nur NSCLC-Patienten einschlossen, zeigte sich unter Anti-PD-1-Therapie eine höhere Inzidenz von Pneumonitiden als unter Anti-PD-L1-Therapie (97, 98, 100, 101). Atezolizumab ist ein PD-L1-Inhibitor und bietet damit die Chance auf eine weitere Optimierung des Verträglichkeitsprofils der Krebsimmunmonotherapie als Erstlinienbehandlung von Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen haben.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab ist im vorliegenden Dossier wie folgt definiert: Atezolizumab ist als Monotherapie zugelassen bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC)

aufweisen und keine EGFR-Mutationen oder ALK-positives NSCLC haben, in Erstlinienbehandlung.

Da für Deutschland keine bundesweit erhobenen epidemiologischen Daten zum metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz auf das Lungenkarzinom insgesamt, unabhängig von den Stadien und histologischen Subtypen.

Zur besseren Lesbarkeit werden die in den nachfolgenden Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 berichteten Anteilswerte und Rechenergebnisse auf eine Nachkommastelle aufgerundet dargestellt; im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wird jedoch mit den exakten Werten gerechnet (102). Des Weiteren bezieht sich der nachfolgend verwendete Terminus „Stadium“, wenn nicht anders angegeben, grundsätzlich auf die TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach UICC, 8. Auflage (12, 62).

Prävalenz des Lungenkarzinoms

In Deutschland lag im Jahr 2016 die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt) für bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (International Classification of Diseases [ICD]-10 C33.0–C34.0) bei 38.151 erkrankten Frauen und 58.264 erkrankten Männern (siehe Tabelle 3-6; gezeigt sind die drei letzten verfügbaren Jahre) (103).

Tabelle 3-6: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz bei ICD-10 C33–34 für die Jahre 2014–2016 (103).

Altersgruppen	2014		2015		2016	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0–44	879	901	859	872	853	844
45–54	4.463	4.805	4.497	4.567	4.237	4.282
55–64	9.611	14.417	10.109	14.707	10.504	14.672
65–74	11.308	20.704	11.835	20.287	12.259	19.897
75+	9.314	17.782	9.800	18.289	10.298	18.569
5-Jahres-Prävalenz	35.575	58.609	37.100	58.722	38.151	58.264

Die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen weist die höchsten 5-Jahres-Prävalenzen für das Lungenkarzinom sowohl bei Frauen als auch bei Männern auf. Bei Frauen ist von 2014 bis 2016 eine deutliche Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten, bei Männern eine leichte Abnahme.

Inzidenz des Lungenkarzinoms

Im Jahr 2016 wurden vom RKI 21.500 neuerkrankte Frauen und 35.960 neuerkrankte Männer erfasst (3). Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI 25.920 Neuerkrankungen bei Frauen und 36.460 Neuerkrankungen bei Männern (siehe Tabelle 3-7) (3).

Tabelle 3-7: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen* für das Lungenkarzinom (C33-C34), Deutschland, 2016

Neuerkrankungen	Frauen	Männer
Absolute Zahl, RKI	21.500	35.960
Mittleres Erkrankungsalter	69	70
Aktueller Trend**	+1,8%	-1,2%
Prognose für 2020 (absolute Zahl)	25.920	36.460

* Eigene Darstellung unter Verwendung folgender Quellen: (3, 104).

** Durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 1999 und 2016.

Seit Ende der 1990er Jahre wird eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen beobachtet. Dies lässt sich auf die unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten beider Geschlechter zurückführen. Die gegenläufige Entwicklung der Erkrankungsraten bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft (zunächst) noch fortsetzen (3, 105). 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 (105).

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2016 für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren (3). 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 2015 und 2016 sind es bei Frauen die Altersgruppen 65 bis 69 Jahre und 70 bis 74 Jahre, die am stärksten von Neuerkrankungen an bösartigen Neubildungen der Trachea, den Bronchien oder der Lunge betroffen waren. Bei Männern war es die Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen (104).

Modellierung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Es gibt derzeit keine spezifischen Angaben zu Prävalenzen und Inzidenzen für das metastasierte, PD-L1-positive NSCLC. Zur Berechnung der Patientenzahlen wurde daher mit einem inzidenzbasierten Modell gerechnet, welches in vorangegangenen Dossiers in der Erstlinientherapie des NSCLC verwendet und seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des G-BA anerkannt wurde (33, 106–108).

Die Inzidenzangaben für das Lungenkarzinom reichen aktuell bis zum Jahr 2016 (letzte Abfrage: 01.03.2021). Eine Prognose wurde vom RKI derzeit bis zum Jahr 2020 erstellt (3).

Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch einen prädiktiven Teil, der die Entwicklung der Patientenzahlen in der Zielpopulation bis zum Jahr 2026 prognostiziert.

Betreffend des Anteils an Patienten mit PD-L1-Expression wird die Operationalisierung des vorliegenden Anwendungsgebiets „Patienten, mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (≥ 50 % der Tumorzellen (TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC))“ mangels belastbarer Daten und um den Vergleich mit Pembrolizumab zu ermöglichen mit einem TPS ≥ 50 % gleichgesetzt.

Das gemäß IQWiG und G-BA in der Erstlinientherapie des NSCLC akzeptierte epidemiologische Modell basiert auf folgenden Schritten:

- (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms
- (2) Berechnung des Anteils (bezogen auf (1)) der NSCLC-Patienten
- (3) Berechnung des Anteils (bezogen auf (2)) der neu diagnostizierten NSCLC-Patienten im metastasierten Stadium (UICC Stadium IV)
- (4) Berechnung des Anteils (bezogen auf (3)) der neu diagnostizierten NSCLC-Patienten im metastasierten Stadium (UICC Stadium IV), die eine Erstlinientherapie (1L) erhalten
- (5) Berechnung des Anteils (bezogen auf (4)) der Patienten, bei dem eine EGFR-Mutation vorliegt
- (6) Berechnung des Anteils (bezogen auf (4)) der Patienten, bei dem eine ALK-Translokation vorliegt
- (7) Berechnung des Anteils (bezogen auf (4)) der Patienten, bei dem keine EGFR-Mutation und der Patienten, bei denen keine ALK-Translokation vorliegt
- (8) Berechnung des Anteils (bezogen auf (4)) der Patienten, mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (≥ 50 % der Tumorzellen (TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC)), gleichgesetzt mit TPS ≥ 50 %

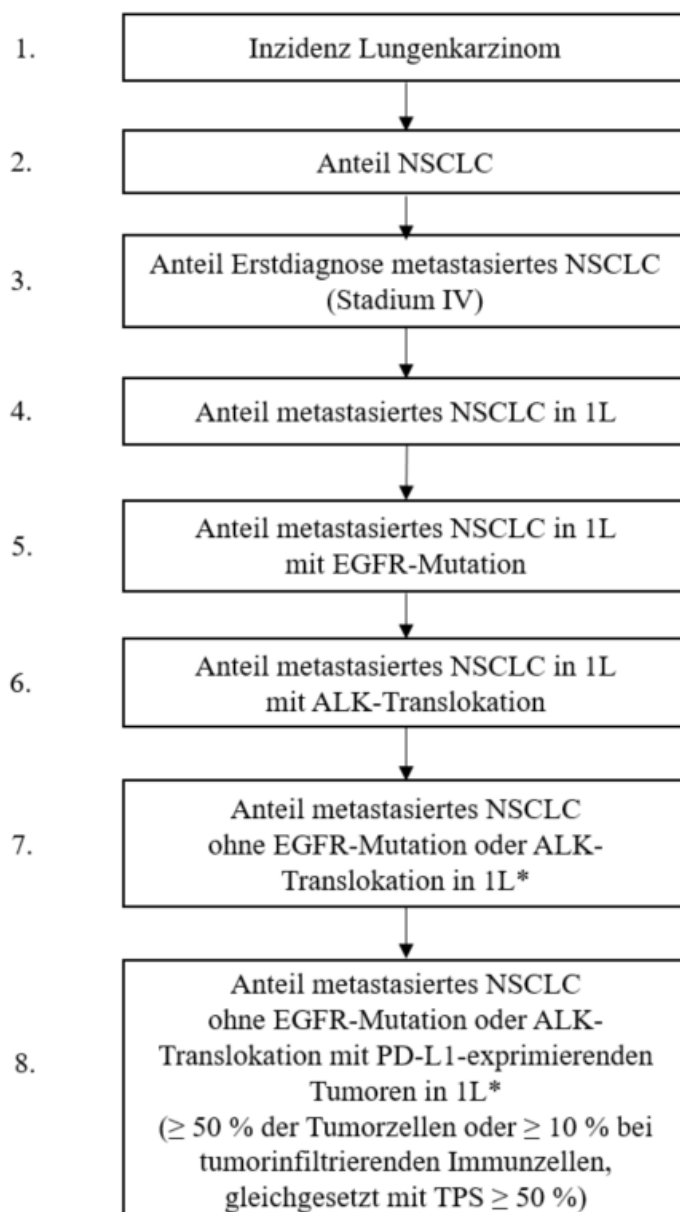


Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

* Annahme: 100 % Testrate

Im Folgenden wird bei jedem Schritt eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen. Eine detaillierte Beschreibung des Modells ist im Excel Modell in Modul 5 dieses Dokuments enthalten (102).

Ad (1) Anzahl der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms

Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Lungenkarzinom in 2021 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) gefolgt (3). Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen

Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (109). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2017 bis ins Jahr 2026 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 6 mit einer niedrigen Geburtenrate, relativ alten Bevölkerung und einem höheren Wanderungssaldo gewählt. Diese folgt am ehesten den Annahmen der älteren, von RKI und GEKID verwendeten, 13. Bevölkerungsprognose Variante 4. Diese Vorgehensweise führte zu einer eigenen Schätzung von 62.583 Patienten (26.603 Frauen und 35.979 Männer) mit einem Lungenkarzinom im Jahr 2021.

In Summe ergibt sich für das Jahr 2021 eine geschätzte Anzahl von 62.583 Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms.

Alle weiteren Berechnungsschritte werden basierend auf den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Pembrolizumab (Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 03. August 2017 dargestellt. (28)

Ad (2) Anteil der NSCLC-Patienten

Der Anteil der Patienten mit NSCLC beträgt 81,4 % (28, 110).

Basierend auf 62.583 Neuerkrankungen an einem Lungenkarzinom für das Jahr 2021 ergeben sich 50.942 NSCLC-Patienten.

Ad (3) Neu diagnostizierte NSCLC-Patienten im metastasierten Stadium (Stadium IV)

49,2 % der NSCLC-Patienten befinden sich bei Erstdiagnose im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV). Dies entspricht 25.064 Patienten (28, 110).

Ad (4) Neu diagnostizierte NSCLC-Patienten im metastasierten Stadium (Stadium IV) mit Erstlinientherapie

Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 78,5 % der Fälle durchgeführt (28, 29). Basierend auf 25.064 Patienten im metastasierten Stadium bzw. Stadium IV ergeben sich 19.274 – 19.675 Patienten, für die eine Erstlinientherapie in Frage kommt.

Ad (5) Anteil der Patienten, bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt

Der Anteil der Patienten mit EGFR-Mutation liegt bei 4,9 % (28, 33). Dies entspricht, bezogen auf Ad 4, 944 – 964 Patienten bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt.

Ad (6) Anteil der Patienten, bei denen eine positive ALK-Translokation vorliegt

Der Anteil der Patienten mit ALK-Translokation liegt bei 2,0 % bis 3,9 % (28, 107). Dies entspricht, bezogen auf Ad 4, 393 – 752 Patienten mit ALK-Translokation.

Ad (7) Anteil der Patienten bei denen weder eine EGFR-Mutation noch eine positive ALK-Translokation vorliegt

Die Anzahl Patienten mit positiver EGFR-Mutation und ALK-Translokation, die unter Ad 5 und Ad 6 berechnet wurden, werden addiert (1.358 – 1.696 Patienten) und jeweils von der Anzahl Patienten aus Ad 4 abgezogen. Dies entspricht, bezogen auf die unter Ad 4 berechneten

metastasierten NSCLC-Patienten, einer Anzahl von 17.578 – 18.317 metastasierter NSCLC-Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

Ad (8) Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TC \geq 50 % oder \geq 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC), gleichgesetzt mit TPS \geq 50 %) in der Erstlinientherapie ohne EGFR- oder ALK-Mutationen

Der Anteil der Patienten mit metastasiertem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) beträgt 28,9 % (28, 110). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 5.080 – 5.294 NSCLC-Patienten im Stadium IV mit einem PD-L1 TPS \geq 50 %.

Zusammenfassung:

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten:

- (1) Inzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2021 (62.583 Patienten)
- (2) Patienten mit NSCLC (50.942 Patienten)
- (3) metastasiertes NSCLC (UICC-Stadium IV) (25.064 Patienten)
- (4) NSCLC-Patienten im metastasierten Stadium mit Erstlinientherapie (19.274 – 19.675 Patienten)
- (5) Patienten mit EGFR-Mutation (944 – 964 Patienten)
- (6) Patienten mit ALK-Translokation (393 – 752 Patienten)
- (7) Patienten ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation (17.578 – 18.317 Patienten)
- (8) Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) (5.080-5.294 Patienten)

Die Zielpopulation für Atezolizumab umfasst für das Jahr 2021 somit 5.080 – 5.294 Patienten.

Fazit

Die Zielpopulation für die Therapie mit Atezolizumab umfasst für das Jahr 2021 5.080 – 5.294 Patienten (siehe Tabelle 3-8). Diese Patientenzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet.

Die existierende Unsicherheit wurde durch Angabe einer Spanne dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist im Excel Modell dieses Dokuments enthalten (102).

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 die Angabe von Quellen.

Wie bereits in den Einleitungskapiteln zur Inzidenz beschrieben, wird seit Ende der 1990er Jahre eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme bei Frauen

beobachtet. Diese unterschiedliche Entwicklung bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft unverändert fortsetzen (105). Deshalb wurde zur Prognose der inzidenten Lungenkrebsfälle dem RKI gefolgt und es wurden anhand einer Joinpoint Regression auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt.

Das RKI prognostiziert für das Jahr 2020 25.920 Neuerkrankungen bei Frauen und 36.460 Neuerkrankungen bei Männern – mit der unter Ad (1) beschriebenen altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Modellierung der Patientenzahlen werden insgesamt 25.423 Frauen und 35.998 Männer prognostiziert, die im Jahr 2020 an einem Lungenkarzinom erkranken (3). Im Vergleich weichen die Ergebnisse der Hochrechnungen nur um wenige Prozentpunkte voneinander ab – in der eigenen Prognose sind die Neuerkrankungen bei Frauen um -2 % und bei Männern um -1,3 % niedriger als die des RKI. Diese Unterschiede können auf verschiedene Herangehensweisen bei der Prognoseerstellung zurückzuführen sein.

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 3-8):

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Atezolizumab-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2021-2026

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ^a	83.483	83.557	83.605	83.615	83.587	83.520
Inzidenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) ^a	62.583	63.804	65.122	66.573	68.090	69.709
Inzidenz NSCLC ^b	50.942	51.937	53.009	54.191	55.426	56.743
Patienten mit Erstdiagnose metastasiertes NSCLC (Stadium IV) ^c	25.064	25.553	26.081	26.662	27.269	27.918
Patienten mit Erstdiagnose metastasiertes NSCLC ^d mit 1L-Therapie	19.274 - 19.675	19.650 - 20.059	20.056 - 20.473	20.503 - 20.930	20.970 - 21.406	21.469 - 21.915
Patienten mit EGFR-Mutation ^e	944 - 964	963 - 983	983 - 1.003	1.005 - 1.026	1.028 - 1.049	1.052 - 1.074
Patienten mit ALK-Translokation ^f	393 - 752	401 - 766	409 - 782	419 - 800	428 - 818	438 - 837
Patienten mit EGFR – Mutation und Patienten mit ALK-Translokation ^{e,f}	1.358 – 1.696	1.384 – 1.729	1.413 – 1.765	1.444 – 1.804	1.477 – 1.845	1.512- 1.889

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Patienten ohne EGFR-Mutation und Patienten ohne ALK-Translokation ^{e,f}	17.578 - 18.317	17.921 - 18.675	18.291 - 19.061	18.699 - 19.485	19.125 - 19.929	19.579 - 20.403
Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen, gleichgesetzt mit TPS $\geq 50\%$ ^g	5.080 - 5.294	5.179 - 5.397	5.286 - 5.509	5.404 - 5.631	5.527 - 5.760	5.658 - 5.897
Zielpopulation^h	5.080 - 5.294	5.179 - 5.397	5.286 - 5.509	5.404 - 5.631	5.527 - 5.760	5.658 - 5.897

^a Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Lungenkarzinom in 2021 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt (3). Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (109). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2017 bis ins Jahr 2025 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 6 mit einer niedrigen Geburtenrate, relativ alten Bevölkerung und einem höheren Wanderungssaldo gewählt, die den Annahmen der älteren, von RKI und GEKID verwendeten, 13. Bevölkerungsprognose Variante 4 am ehesten folgt.

^b Der Anteil NSCLC beträgt 81,4 % (28, 110).

^c Der Anteil metastasiertes NSCLC beträgt 49,2 % (28, 110).

^d Der Anteil metastasiertes NSCLC mit 1L-Therapie beträgt 76,9 %-78,5 % (28, 29).

^e Der Anteil der Patienten mit EGFR-Mutation beträgt 4,9 % (28, 33).

^f Der Anteil der Patienten mit ALK-Translokation beträgt 2,0 %-3,9 % (28, 107).

^g Der Anteil der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen beträgt 28,9 % (TPS $\geq 50\%$) (28, 111).

^h Zielpopulation: An dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet.

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 (102).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Atezolizumab (Tecentriq®)	5.080 – 5.294	4.462 – 4.650

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der gesetzlich Versicherten von 2019 durch den Bevölkerungsstand von 2019 geteilt.

Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,8 % ($73.052.555 / 83.166.711$) dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2019 angenommen wird (102, 112, 113). Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2021 ergibt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2021 für die Behandlung mit Atezolizumab infrage kommen, beträgt somit 4.462 – 4.650 Patienten (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab infrage kommen, Prognose für 2021

		Anzahl Patienten
A	Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0)	62.583
B	Davon Patienten mit NSCLC (81,4 % aus A)	50.942
C	Davon neu diagnostiziert im metastasierten Stadium (Stadium IV) (49,2 % aus B)	25.064
D	Neu diagnostizierte Patienten mit metastasiertem NSCLC mit 1L-Therapie (76,9-78,5 % aus C)	19.274-19.675
E	Davon Patienten mit metastasiertem NSCLC, mit EGFR-Mutation in 1L (4,9 % aus D)	944-964

		Anzahl Patienten
F	Davon Patienten mit metastasiertem NSCLC, mit ALK-Translokation in 1L (2,0-3,9 % aus D)	393-752
G	<i>Patienten mit metastasiertem NSCLC, mit EGFR-Mutation und ALK-Translokation in 1L (F + E)</i>	<i>1.358-1.696</i>
H	Davon Patienten mit metastasiertem NSCLC, ohne EGFR-Mutation und ALK-Translokation in 1L (D – G)	17.578-18.317
I	Davon Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) in 1L aufweisen, gleichgesetzt mit TPS ≥ 50 % (28,9 % aus H)	5.080-5.294
J	Davon GKV-Patienten (87,8 % aus I)	4.462-4.650
Zielpopulation ^a : Tecentriq [®] wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben und deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen		4.462-4.650
^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 (102).		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Atezolizumab (Tecentriq [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben und deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen, in Erstlinienbehandlung	Nicht quantifizierbar	4.462-4.650

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 4.462 – 4.650 GKV-Patienten für das Jahr 2021 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen (102).

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der Zielpopulation und des therapeutischen Bedarfs wurde die einschlägige Fachliteratur in Form von Lehrbüchern und Leitlinien herangezogen sowie im Rahmen orientierender Recherchen in der Datenbank MEDLINE identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

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. Zur Beschreibung der Inzidenz an bösartigen Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge liefern sowohl das GEKID als auch das RKI die aktuellen Zahlen zur Modellerstellung (bis 2016) bei gleicher Qualität.

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2019 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6) verwendet (102, 113).

Zur Prognose der Inzidenz des NSCLC wurde das „Joinpoint Regression Program“ des National Cancer Institute der USA (Version 4.8.0.1, April 2020) verwendet.

Alle weiteren Berechnungsschritte wurden basierend auf den Tragenden Gründen des G-BA Beschluss zu Pembrolizumab (Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 03. August 2017 dargestellt (28, 110).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 bis 3.2.5

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Berechnungsschritten wurde die Anzahl der GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben und deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen“ abgeleitet.

Der Anteil der GKV-Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (102, 112, 113).

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. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin; 66(1):7–30, 2016. doi: 10.3322/caac.21332.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Lungenkrebs (Bronchialkarzinom): Stand: 17.12.2019.
URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_no_de.html [aufgerufen am: 23.06.2020].

3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016: Korrigierte Fassung vom 17.08.2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 03.03.2021].
4. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Lungentumor, Survival.: Stand: 27.01.2021. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf> [aufgerufen am: 02.03.2021].
5. Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologe*; 24(12):946–51, 2018. doi: 10.1007/s00761-018-0480-2.
6. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 83 - Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. URL: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono83.pdf>.
7. 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*; 91(6):876–87, 2001.
8. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K-H, 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*; 131(5):1210–9, 2012. doi: 10.1002/ijc.27339.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S-3 Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL: Stand: Februar 2018. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf [aufgerufen am: 04.03.2021].
10. 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*; 97(3):545–51, 2007. doi: 10.2105/AJPH.2004.061275.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What Are the Risk Factors for Lung Cancer?: Stand: 19.07.2018. URL: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm [aufgerufen am: 26.04.2019].
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. DGHO Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), ICD10: C34: Stand: Oktober 2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 19.06.2020].
13. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PLoS ONE*; 10(3):e0121323, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0121323.

14. American Cancer Society. What is Non-Small Cell Lung Cancer: Stand: 16.05.2016. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8703.00.pdf> [aufgerufen am: 06.12.2018].
15. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin®: Stand: Januar 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008726> [aufgerufen am: 03.03.2021].
16. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed): Stand: April 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008614> [aufgerufen am: 03.03.2021].
17. Warth A, Penzel R, Lindenmaier H, Brandt R, Stenzinger A, Herpel E et al. EGFR, KRAS, BRAF and ALK gene alterations in lung adenocarcinomas: Patient outcome, interplay with morphology and immunophenotype. *Eur Respir J*; 43(3):872–83, 2014. doi: 10.1183/09031936.00018013.
18. Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, Hernandez B, Pugh TJ, Hodis E et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell*; 150(6):1107–20, 2012. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.029.
19. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*; 4(1):36–54, 2015. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01.
20. Länger F, Lehmann U, Kreipe H, Heigener D, Weichert W, Wellmann A. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Wandel und Möglichkeiten der molekularen Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt*; 113(8), 2016.
21. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet* 2016; 387(10026):1415–26, 2016.
22. Yang JC-H, Shih J-Y, Su W-C, Hsia T-C, Tsai C-M, Ou S-HI et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): A phase 2 trial. *The Lancet Oncology*; 13(5):539–48, 2012. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70086-4.
23. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 15(2):213–22, 2014. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1.
24. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 13(3):239–46, 2012. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
25. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*; 361(10):947–57, 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0810699?articleTools=true.
26. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring

- mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 11(2):121–8, 2010.
27. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*; 362(25):2380–8, 2010. doi: 10.1056/NEJMoa0909530.
 28. 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): Stand: 3. August 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf [aufgerufen am: 16.03.2021].
 29. 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 – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet).: Vom 1. September 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf [aufgerufen am: 12.12.2018].
 30. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*; 5(209):209ra153, 2013. doi: 10.1126/scitranslmed.3006802.
 31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2021: Stand: 03.03.2021. URL: <https://www.nccn.org/> [aufgerufen am: 11.03.2021].
 32. Dearden S, Stevens J, Wu Y-L, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: Meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*; 24(9):2371–6, 2013. doi: 10.1093/annonc/mdt205.
 33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 509. Auftrag: A17-06. Version 1.0: Stand: 10.05.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf [aufgerufen am: 27.10.2020].
 34. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*; 46(10):1773–80, 2010. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.002.
 35. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*; 448(7153):561–6, 2007. doi: 10.1038/nature05945.
 36. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*; 131(6):1190–203, 2007. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.025.

37. D'Arcangelo M, Wynes MW, Hirsch FR. The role of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*; 25(2):121–9, 2013. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835d8175.
38. Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev*; 40(2):300–6, 2014. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.07.002.
39. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer*; 13(10):685–700, 2013. doi: 10.1038/nrc3580.
40. Perez CA, Velez M, Raez LE, Santos ES. Overcoming the resistance to crizotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EML4/ALK translocation. *Lung Cancer*; 84(2):110–5, 2014. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.02.001.
41. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*; 368(25):2385–94, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
42. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 13(1):27–45, 2018. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.021.
43. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Spira AI, Boyle TA, Haura EB et al. Clinicopathologic features of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring an NTRK gene fusion. *JCO*; 35(15_suppl):11580, 2017. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11580.
44. Warth A, Weichert W, Reck M, Reinmuth N. ROS1-Translokationen im nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. *Pneumologie*; 69(8):477–82, 2015. doi: 10.1055/s-0034-1392446.
45. Scheffler M, Schultheis A, Teixido C, Michels S, Morales-Espinosa D, Viteri S et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: Prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget*; 6(12):10577–85, 2015. doi: 10.18632/oncotarget.3387.
46. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 29(Supplement_4):iv192-iv237, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy275.
47. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. *J Thorac Oncol*; 15(4):499–519, 2020. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.107.
48. Smith EL, Hann DM, Ahles TA, Furstenberg CT, Mitchell TA, Meyer L et al. Dyspnea, Anxiety, Body Consciousness, and Quality of Life in Patients with Lung Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*; 21(4):323–9, 2001. doi: 10.1016/S0885-3924(01)00255-X.
49. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-

- based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*; 132(3 Suppl):149S-160S, 2007. doi: 10.1378/chest.07-1358.
50. Simmons CPL, Macleod N, Laird BJA. Clinical management of pain in advanced lung cancer. *Clin Med Insights Oncol*; 6:331–46, 2012. doi: 10.4137/CMO.S8360.
 51. Marinis F de, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: An analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*; 3(1):30–6, 2008. doi: 10.1097/JTO.0b013e31815e8b48.
 52. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*; 5(6):649–55, 1982.
 53. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schönfeld N et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms - Deutsche Gesellschaft für Pneumologie -. *Pneumologie*; 54(8):361–71, 2000. doi: 10.1055/s-2000-6949.
 54. Chhajed PN, Eberhardt R, Dienemann H, Azzola A, Brutsche MH, Tamm M et al. Therapeutic bronchoscopy interventions before surgical resection of lung cancer. *Ann Thorac Surg*; 81(5):1839–43, 2006. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.054.
 55. Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Ando M, Shima K, Sako C et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer*; 46(3):357–60, 2004. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.05.011.
 56. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*; 68(2):273–7, 2010. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.06.023.
 57. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*; 2(8):706–14, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
 58. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 10(12):1675–84, 2015. doi: 10.1097/JTO.0000000000000678.
 59. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 10(11):1515–22, 2015. doi: 10.1097/JTO.0000000000000673.
 60. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 10(7):990–1003, 2015. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.
 61. Wittekind C, Bertolini J. TNM-System 2010. *Onkologe*; 16(2):175–80, 2010. doi: 10.1007/s00761-009-1776-z.

62. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Hrsg. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition; ISBN: 9781119263562. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2017.
63. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 11(1):39–51, 2016. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-020: Datum des Gespräches: 03.04.2020; 2020.
65. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*; 9:1023–8, 2016. doi: 10.2147/OTT.S100685.
66. Polański J, Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz I, Chabowski M, Janczak D, Mazur G et al. Malnutrition and Quality of Life in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol*; 1021:15–26, 2017. doi: 10.1007/5584_2017_23.
67. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V - Torsten Blum. Fortbildung Lungenkrebs - 22. Informationstagung Tumordokumentation Potsdam: Stand: 21.06.2017. URL: http://www.med.uni-giessen.de/akkk/info/22/praesentationen/Lungenkarzinom_Blum_21062017p.pdf [aufgerufen am: 03.03.2021].
68. Reinmuth N, Payer N, Muley T, Hoffmann H, Herth FJF, Villalobos M et al. Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: A retrospective institution analysis of 493 patients. *Respir Res*; 14(1):139, 2013. doi: 10.1186/1465-9921-14-139.
69. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*; 123(1 Suppl):97S-104S, 2003.
70. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*; 3(1):217–21, 2015. doi: 10.3892/mco.2014.410.
71. Fossella F, Pereira JR, Pawel J von, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 study group. *J Clin Oncol*; 21(16):3016–24, 2003. doi: 10.1200/JCO.2003.12.046.
72. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A cooperative multinational trial. *Annals of Oncology*; 13(10):1539–49, 2002.
73. Scagliotti GV, Parikh P, Pawel J von, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*; 26(21):3543–51, 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375.

74. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*; 30(17):2055–62, 2012. doi: 10.1200/JCO.2011.39.5848.
75. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 346(2):92–8, 2002. doi: 10.1056/NEJMoa011954.
76. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*; 24(1):20–30, 2013. doi: 10.1093/annonc/mds590.
77. Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N. The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: A meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. *PLoS ONE*; 8(4):e62038, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0062038.
78. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 355(24):2542–50, 2006. doi: 10.1056/NEJMoa061884.
79. AWMF - Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3: Stand: 02.2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf [aufgerufen am: 13.11.2020].
80. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
81. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
82. Merritt RE, Mahtabifard A, Yamada RE, Crystal RG, Korst RJ. Cisplatin augments cytotoxic T-lymphocyte-mediated antitumor immunity in poorly immunogenic murine lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 126(5):1609–17, 2003. doi: 10.1016/S0022.
83. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med*; 13(9):1050–9, 2007. doi: 10.1038/nm1622.
84. Lim SM, Hong MH, Kim HR. Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Perspectives. *Immune Netw*; 20(1):e10, 2020. doi: 10.4110/in.2020.20.e10.
85. Weinberg F, Gadgeel S. Combination pembrolizumab plus chemotherapy: a new standard of care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer (Auckl)*; 10:47–56, 2019. doi: 10.2147/LCTT.S176391.

86. 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*; 375(19):1823–33, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
87. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*; 37(7):537–46, 2019. doi: 10.1200/JCO.18.00149.
88. 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. *The Lancet*; 393(10183):1819–30, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
89. Sun Y, Ren Y, Fang Z, Li C, Fang R, Gao B et al. Lung adenocarcinoma from East Asian never-smokers is a disease largely defined by targetable oncogenic mutant kinases. *J Clin Oncol*; 28(30):4616–20, 2010. doi: 10.1200/JCO.2010.29.6038.
90. Heinzerling L, Toni EN de, Schett G, Hundorfean G, Zimmer L. Checkpoint Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*; 116(8):119–26, 2019. doi: 10.3238/arztebl.2019.0119.
91. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*; 5(7):1008–19, 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
92. Davies M. MS 14.02 Dimensions of Quality of Life in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*; 12(11):S1702-S1703, 2017. doi: 10.1016/J.JTHO.2017.09.249.
93. Bridges JFP, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: A conjoint analysis. *Lung Cancer*; 77(1):224–31, 2012. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.01.016.
94. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist*; 22(4):470–9, 2017. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0419.
95. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F de, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*; 383(14):1328–39, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1917346.
96. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok, TS, Reck, M, Van Schil, PE, Hellmann, MD, Peters, S. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2018; 29(Supplement_4):iv192-iv237., 2018.
97. Xu C, Chen Y-P, Du X-J, Liu J-Q, Huang C-L, Chen L et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*; 363:k4226, 2018. doi: 10.1136/bmj.k4226.
98. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell

- lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*; 124(2):271–7, 2018. doi: 10.1002/cncr.31043.
99. Almutairi AR, Alkhatib N, Martin J, Babiker HM, Garland LL, McBride A et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*; 142:16–25, 2019. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.004.
100. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest*; 152(2):271–81, 2017. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.177.
101. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 360:k793, 2018. doi: 10.1136/bmj.k793.
102. Roche Pharma AG. Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Atezolizumab - Indikationsgebiet: Metastasiertes NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.
103. Robert Koch-Institut (RKI). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 2014 - 2016: Datenstand: 17.12.2019. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage> [aufgerufen am: 01.03.2021].
104. Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 1999 - 2016.: Datenstand: 17.12.2019. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage> [aufgerufen am: 01.03.2021].
105. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: Stand: November 2016. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [aufgerufen am: 02.03.2021].
106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 612. Auftrag: A17-67. Version 1.0: Stand: 28.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2247/2018-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib-D-326.pdf [aufgerufen am: 27.05.2020].
107. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 378. Auftrag: A15-59. Version 1.0.: Stand: 30.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf [Zugriff: 07.01.2019] [aufgerufen am: 27.10.2020].
108. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet). IQWiG-Berichte - Nr. 552. Auftrag: A17-32. Version 1.0: Stand:

- 25.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2007/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-D-296.pdf.
109. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statist. Med.*; 19(3):335–51, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z.
110. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen: Stand: 09.02.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1802/2017-02-09_Modul3A_Pembrolizumab.pdf [aufgerufen am: 27.10.2020].
111. Merck Sharp & Dohme Corp. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024): Stand: 24.12.2019. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738?term=Keynote+024&draw=2&rank=1> [aufgerufen am: 03.03.2021].
112. Bundesministerium für Gesundheit. Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung: GKV-Mitglieder, mitversicherte Angehörige, Beitragssätze und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019: Stand: 14.04.2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf [aufgerufen am: 03.03.2021].
113. DESTATIS. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2018. Hauptvarianten 1-9.: Stand 27.06.2019. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 08.05.2020].

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 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-12: 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 PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC, in Erstlinienbehandlung	1x pro 21 Tage Zyklus	17,4 Zyklen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC, in Erstlinienbehandlung	1x pro 21 Tage Zyklus	17,4 Zyklen	1
<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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 jeweils 1.200 mg Atezolizumab alle drei Wochen bzw. 840 mg Atezolizumab alle zwei Wochen oder 1.680 mg alle vier 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, 2).

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 17,4 Zyklen bei einer 3-wöchentlichen Dosierung mit 1.200 mg Atezolizumab entspricht. Im Folgenden wird nur die 1.200 mg dargestellt, da diese den direkten Vergleich zu Pembrolizumab zulässt.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien***Angaben zum Behandlungsmodus von Pembrolizumab***

Pembrolizumab wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) gegeben. Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität (3).

Für die Kostenberechnung wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen entspricht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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 PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC, in Erstlinienbehandlung	1x pro 21 Tage Zyklus	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC, in Erstlinienbehandlung	1x pro 21 Tage Zyklus	17,4
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC, in Erstlinienbehandlung	17,4	1.200 mg	20.880 mg (17,4x 1.200 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC, in Erstlinienbehandlung	17,4	200 mg; 2x 100 mg	3.480 mg (34,8x 100 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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.

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. Für die empfohlene Dosierung 1.200 mg Atezolizumab alle 21 Tage ergibt sich eine Durchstechflasche mit 1.200 mg Atezolizumab (1).

Bei einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen entspricht dies damit einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 17,4 Durchstechflaschen à 1.200 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pembrolizumab

Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab wird eine Dosierung von 200 mg zu Beginn jedes 21-tägigen Zyklus empfohlen (3). Bei einer Packungsgröße von 100 mg Pembrolizumab je Durchstechflasche werden entsprechend zwei Durchstechflaschen à 100 mg verbraucht. Bei maximal 17,4 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Atezolizumab	4.128,95 € (Tecentriq® 1.200 mg, 1 Durchstechflasche)	3.894,65 € (1,77 ^a ; 232,53 ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Pembrolizumab	3.037,06 € (KEYTRUDA® 100 mg, 1 Durchstechflasche)	2.865,12 € (1,77 ^a ; 170,17 ^b)
Stand: 01.03.2021 a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. Quelle: (4)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zu den Kosten für Atezolizumab 1.200 mg

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Abgabepreis in Höhe von 3.894,65 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 232,53 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 3.894,65 € (4).

Angaben zu den Kosten für Pembrolizumab 100 mg

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Abgabepreis in Höhe von 3.037,06 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 170,17 € 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 2.865,12 € (4).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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 PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC, in Erstlinienbehandlung	entfällt	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC, in Erstlinienbehandlung	entfällt	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC, in Erstlinienbehandlung	Entfällt	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC, in Erstlinienbehandlung	Entfällt	-

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-19: 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	17,4	1.235,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €

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: 12. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 15. August 2020) 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 unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des Apothekenverkaufspreises (AVP) und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe“ (5).

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 3-20 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel -kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC, in Erstlinienbehandlung	67.766,91 €	-	1.235,40 €	69.002,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp NSCLC, in Erstlinienbehandlung	99.706,18 €	-	1.235,40 €	100.941,58 €
Stand: 01.03.2021 Quelle: (6)					

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.

Vor ein paar Jahren hat ein tiefgreifender Wandel der systemischen Therapie von Patienten mit NSCLC eingesetzt. Moderne molekulare und immunhistochemische Testverfahren zur Charakterisierung des Tumorgewebes haben zu einer Unterscheidung distinkter Tumorentitäten und zu einer immer differenzierteren und spezifischeren Therapie geführt. Die deutsche S3-

Leitlinie sieht inzwischen die Testung auf molekulare Alterationen, wie z.B. EGFR-Mutationen in den Exonen 18 – 21 und ALK-Translokationen, sowie eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression vor (7).

Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen haben, steht mit der Monotherapie mit Atezolizumab eine weitere, wirksame und verträgliche Therapieform zur Verfügung. Das Risiko im Verlaufe einer Therapie mit Atezolizumab diese auf Grund eines UE abbrechen zu müssen war im Vergleich zu Pembrolizumab statistisch signifikant um 80 % reduziert (HR = 0,20; 95 %-KI: [0,06; 0,63]).

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

Der Einsatz von Atezolizumab kann durch Vor- oder Begleiterkrankungen sowie Präferenzen von Patienten und behandelnden Ärzten für alternative Therapien eingeschränkt werden.

Therapieoptionen

Beim metastasierten NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen steht für die Patienten in der Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus die Kombination aus platinbasierter Chemotherapie mit einer Krebsimmuntherapie zur Verfügung. Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Karzinome keine aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen aufweisen, und die PD-L1-Hochexprimierer sind, besteht darüber hinaus die Option der Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. (8–10).

Grundsätzlich richtet sich die Therapie von NSCLC-Patienten nach dem Allgemeinzustand, möglichen Vorbehandlungen, der Symptomatik, spezifischen Komorbiditäten und der Patientenpräferenz, die unter anderem von der persönlichen Situation, Erfahrungen mit vorangegangenen Therapien und dem patientenindividuellen Alltag abhängen. Alle gängigen Therapieleitlinien empfehlen bei möglichen Kontraindikationen oder speziellen Patientenkonstellationen auch den Einschluss betroffener Patienten in klinische Studien. Somit ergeben sich Alternativen für den Einsatz von Atezolizumab in der Monotherapie.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist Atezolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil (L-Histidin, Essigsäure 99 %, Sucrose, Polysorbat 20) kontraindiziert.

Therapieabbrüche

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.

Patientenpräferenzen

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

Aufteilung ambulant/stationär

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

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

Aus den oben genannten Gründen lässt sich eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation und damit auch eine Änderung der GKV-Gesamttherapiekosten nicht exakt quantifizieren.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

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.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01.03.2021) berechnet (4). Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (4). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01.03.2021 gelistete Wert zugrunde gelegt (1,77 €) (4).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung im Hinblick auf Prä- und Begleitmedikationen herangezogen. Auf eine Aufzählung möglicher Leistungen, die nicht unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Verbindung stehen, wurde verzichtet.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet. Für das zu bewertende Arzneimittel Atezolizumab ist der Verwurf aufgrund der Formulierung nicht relevant.

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: Stand: April 2021.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg: Stand: April 2021.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Mai 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020716> [aufgerufen am: 08.06.2020].
4. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer Taxe Online: Stand: 01.03.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [aufgerufen am: 01.03.2021].
5. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen: Stand: 15.02.2021. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf [aufgerufen am: 03.03.2021].
6. Roche Pharma AG. Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2021.
7. AWMF - Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3: Stand: 02.2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf [aufgerufen am: 13.11.2020].
8. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S-3 Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL: Stand: Februar 2018. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf [aufgerufen am: 04.03.2021].
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2021: Stand: 03.03.2021. URL: <https://www.nccn.org/> [aufgerufen am: 11.03.2021].
10. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 29(Supplement_4):iv192-iv237, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy275.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 1.200 mg und 840 mg entnommen. Dabei wurden die für die Indikation Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms 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.

PD-L1-Testung bei Patienten mit Erstlinien-UC oder Erstlinien-NSCLC

Tecentriq als Monotherapie

Patienten mit Erstlinien-UC oder Erstlinien-NSCLC sind für eine Behandlung anhand der Tumor-PD-L1-Expression auszuwählen, die mittels eines validierten Tests bestätigt wurde (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

Tecentriq als Monotherapie

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 1.200 mg, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird bzw. 840 mg Tecentriq alle zwei Wochen oder 1.680 mg alle vier Wochen.

Dauer der Behandlung

Erstlinien-NSCLC (Tecentriq als Monotherapie) und Erstlinien-UC

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.

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 (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)

Tabelle 3-21: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hepatitis bei Patienten ohne HCC	Grad 2: (ALT oder AST > 3 bis 5 x obere Normalgrenze [upper limit of normal,ULN] oder Bilirubinwert im Blut $> 1,5$ bis 3 x ULN)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4: (ALT oder AST > 5 x ULN oder Bilirubinwert im Blut > 3 x ULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Hepatitis bei Patienten mit HCC	Wenn AST/ALT bei Behandlungsbeginn im Normbereich und Anstieg auf > 3 x bis ≤ 10 x ULN <i>oder</i> Wenn AST/ALT bei Behandlungsbeginn > 1 x bis ≤ 3 x ULN und Anstieg auf > 5 x bis ≤ 10 x ULN <i>oder</i> Wenn AST/ALT bei Behandlungsbeginn > 3 x bis ≤ 5 x ULN und Anstieg auf > 8 x bis ≤ 10 x 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
	Wenn AST-/ALT-Anstieg auf > 10 x ULN <i>oder</i> Gesamtbilirubin Anstieg auf > 3 x ULN	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) <i>oder</i> Symptomatische Kolitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hypothyreose oder Hyperthyreose	Symptomatisch	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen <u>Hypothyreose:</u> Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch eine Thyroxin-Ersatztherapie unter Kontrolle gebracht wurden und die TSH-Spiegel abnehmen <u>Hyperthyreose:</u> Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch ein Thyreostatikum unter Kontrolle gebracht wurden und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Nebenniereninsuffizienz	Symptomatisch	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist
Hypophysitis	Grad 2 oder 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Typ-1-Diabetes mellitus	Grad-3- oder -4-Hyperglykämie (Nüchtern-glucose von > 250 mg/dl oder $13,9$ mmol/l)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald durch eine Insulin-Ersatztherapie eine Kontrolle des Stoffwechsels erreicht wurde
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/schwere kutane Nebenwirkungen	Grad 3 oder Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN) ¹	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 ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
	Grad 4 oder bestätigtes Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder bestätigte toxische epidermale Nekrolyse (TEN) ¹	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myastheniesyndrom/Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom und Meningoenzephalitis	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Pankreatitis	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel (> 2 x ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Serumamylase- und Lipase-Spiegel innerhalb von 12 Wochen wieder auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind, und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
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 ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Nephritis	Grad 2 (Kreatininspiegel > 1,5 – 3,0 x gegenüber Behandlungsbeginn oder > 1,5 – 3,0 x 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 > 3,0 x gegenüber Behandlungsbeginn oder > 3,0 x ULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
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.

¹ Unabhängig vom Schweregrad

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecentriq bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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 oder mäßiger Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Tecentriq wurde bisher nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

ECOG-Performance-Status ≥ 2 (Eastern Cooperative Oncology Group)

Patienten mit einem ECOG-Performance-Status ≥ 2 waren aus den klinischen Studien zu NSCLC, ES-SCLC, Zweitlinien-UC und HCC 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 die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten 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 ≥ 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, und andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen.

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

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

Bei Patienten ohne HCC ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen, wenn Ereignisse von Grad 2 (ALT oder AST > 3 bis $5 \times$ ULN oder Bilirubin im Blut $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN) länger als 5 bis 7 Tage anhalten, und eine Behandlung mit 1 – 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich das unerwünschte Ereignis auf \leq Grad 1 verbessert, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen.

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

Bei Patienten mit HCC ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen, wenn ALT oder AST von Normalwerten bei Behandlungsbeginn auf $>$ 3 x bis \leq 10 x ULN oder von $>$ 1 x bis \leq 3 x ULN bei Behandlungsbeginn auf $>$ 5 x bis \leq 10 x ULN oder von $>$ 3 x bis \leq 5 x ULN bei Behandlungsbeginn auf $>$ 8 x bis \leq 10 x ULN ansteigen, und länger als 5 bis 7 Tage anhalten. Eine Behandlung mit 1 – 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich das Ereignis auf \leq Grad 1 verbessert, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von \geq 1 Monat auszuschleichen.

Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn ALT oder AST auf $>$ 10 x ULN oder das Gesamtbilirubin auf $>$ 3 x ULN ansteigt.

Immunvermittelte Kolitis

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

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

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

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 – 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 - 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 – 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 – 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 (Nüchtern-glucose $>$ 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l) ist die Behandlung mit

Atezolizumab zu unterbrechen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn durch eine Insulin-Ersatztherapie der Stoffwechsel wieder unter Kontrolle ist.

Immunvermittelte Meningoenzephalitis

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

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

Immunvermittelte Neuropathien

Das Auftreten des Myastheniesyndroms/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 beim Myastheniesyndrom/Myasthenia gravis oder Guillain-Barré-Syndrom jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Die Einleitung systemischer Kortikosteroide mit einer Dosis von 1 – 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist in Betracht zu ziehen.

Immunvermittelte Pankreatitis

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

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei \geq Grad 3 erhöhten Amylase- oder Lipase-Spiegeln im Serum ($> 2 \times$ ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 – 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 – 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich die Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum innerhalb von 12 Wochen wieder auf \leq Grad 1 verbessern oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Grad-4-Pankreatitis oder bei rezidivierender Pankreatitis jeglicher Grade dauerhaft abzusetzen.

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 – 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 – 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.

Immunvermittelte schwere kutane Nebenwirkungen

Bei mit Atezolizumab behandelten Patienten wurden immunvermittelte schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) einschließlich Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet. Die Patienten sind auf schwere Hautreaktionen zu überwachen und andere Ursachen sind auszuschließen. Bei Verdacht auf eine SCAR sind die Patienten zur weiteren Diagnose und Behandlung an einen Spezialisten zu überweisen.

Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Atezolizumab bei Reaktionen der Haut von Grad 3 zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 – 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, sobald 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. Bei Reaktionen der Haut von Grad 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abzusetzen und Kortikosteroide sind anzuwenden.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Patienten mit Verdacht auf SJS oder TEN zu unterbrechen. Bei bestätigtem SJS oder TEN ist Atezolizumab dauerhaft abzusetzen.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Atezolizumab bei einem Patienten in Erwägung gezogen wird, bei dem bereits während einer vorherigen Behandlung mit anderen immunstimulierenden Krebsmedikamenten eine schwere oder lebensbedrohliche kutane Nebenwirkung aufgetreten ist.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Anwendung von Atezolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Ärzte sollten den verzögerten Beginn der Atezolizumab-Wirkung vor Einleitung der Erstlinienbehandlung als Monotherapie bei Patienten mit NSCLC berücksichtigen. Bei Atezolizumab wurde im Vergleich zu Chemotherapie eine erhöhte Anzahl an Todesfällen

innerhalb von 2,5 Monaten nach der Randomisierung, gefolgt von einem Langzeitüberlebensvorteil, beobachtet. Es konnten keine spezifischen Faktoren, die mit frühen Todesfällen in Verbindung stehen, identifiziert werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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. unzureichender Funktion 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 oder innerhalb von 2 Wochen vor Einleitung der Studienbehandlung therapeutische orale oder i.v. Antibiotika erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.

Patientenpass

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 Ermüdung (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 Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses 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 Haltbarkeit der verdünnten Lösung ist ab dem Zeitpunkt der Zubereitung für bis zu 24 Stunden bei $\leq 30\text{ °C}$ und für bis zu 30 Tage bei 2 °C bis 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 °C bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur ($\leq 25\text{ °C}$) nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$).

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. Für die Zubereitung von Tecentriq sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden.

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

20 ml Konzentrat von Tecentriq aus der Durchstechflasche entnehmen und in einem Polyvinylchlorid(PVC)-, Polyolefin(PO)-, Polyethylen(PE)- oder Polypropylen(PP)-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen. Nach Verdünnung sollte die finale Konzentration der verdünnten Lösung zwischen 3,2 und 16,8 mg/ml liegen.

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 in die Umwelt ist so gering wie möglich zu halten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Nicht zutreffend

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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 (3) genannt:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

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

- Patientenpass

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, Myastheniesyndrom/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.
- 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 [post-authorisation efficacy study (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. August 2021
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (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.

Nicht zutreffend.

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.

Tabelle 3-22: 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>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: 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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP) • Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: 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>
Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Pneumonitis	
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>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung</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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP) • Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</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>
Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Kolitis	
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 Kolitis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP) • Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p>

	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: 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>
Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Pankreatitis	
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>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</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 Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP) Patientenpass</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: 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>

Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)	
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>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: 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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP) • Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: 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>

Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis)	
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 Neuropathien bei mit Atezolizumab behandelten Patienten.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: 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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP) • Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: 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>
Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Meningoenzephalitis	
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 Meningoenzephalitis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: 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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP) • Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: 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: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>
Wichtiges identifiziertes Risiko: Infusionsbedingte Reaktionen	
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>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: 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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP) • Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: 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>
Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Myokarditis	
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 Myokarditis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP) • Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</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>
Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Nephritis	
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 Nephritis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten.

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: 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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP) • Patientenpass
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: 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>
Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Myositis	
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 Myositis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: 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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP) Patientenpass</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine</p>

Wichtiges potenzielles Risiko: Anti-Drug-Antikörper	
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	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Wichtiges potenzielles Risiko: Embryo-fötale Toxizität	
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	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: 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 Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Fehlende Information: Gleichzeitige Anwendung mit anderen Immunmodulatoren	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: 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. Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung

Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie GO29322
Fehlende Information: Langzeitsicherheit	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Vorgeschlagener Text in der E.U. SmPC Keiner Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studien: <ul style="list-style-type: none"> • MO29983 (SAUL) • MO39171 (TAIL)
Fehlende Information: Gleichzeitige oder sequenzielle Anwendung von Atezolizumab mit intravesikalem Bacillus Calmette-Guérin zur Behandlung des Urothelkarzinoms	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: 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. Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie WO29635

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 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 (3), Risk-Management-Plan (EU-RMP) (4), und die Fachinformationen zu Tecentriq® 1.200 mg und 840 mg (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg: Stand: April 2021.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg: Stand: April 2021.
3. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Tecentriq®: Stand: 04.2021.
4. F. Hoffmann-La Roche Ltd. The EU Risk Management Plan for Tecentriq® /Atezolizumab- plan summary: Stand 23.02.2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tecentriq-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [aufgerufen am: 25.03.2021].

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 3-23 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 3-23 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 3-23: 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 April 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version 2021/Quartal 1 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: Stand: April 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2021. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf [aufgerufen am: 18.02.2021].