

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 NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

Stand: 04.07.2022

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.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
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.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
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.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	82
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	89
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (6, 10).....	13
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (6, 10).....	16
Tabelle 3-3: Überführung der TNM Definitionen von Version 7 nach Version 8 der UICC Klassifikation für Lungenkarzinome nach IASLC (adaptiert nach (7)).....	17
Tabelle 3-4: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34), Deutschland, für die Jahre 2016–2018 (47).	25
Tabelle 3-5: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen* für das Lungenkarzinom (C33- C34), Deutschland, 2018.....	25
Tabelle 3-6: Einfluss verwendeter Annahmen/Parameter auf die errechnete Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Atezolizumab-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2022-2027	35
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patient:innen, die für eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab infrage kommen, Prognose für 2022.....	38
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	39
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	57
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	57
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosierung für Tecentriq, intravenös verabreicht.....	64
Tabelle 3-21: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq	65

Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (3)..... 86

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Ergebnisse der Metaanalyse von Pignon et al für Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben (31).....	22
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic lymphoma kinase)
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CRISP-Register	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients
CT	Computertomographie
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
MRT	Magnetresonanztomographie
NCDB	US National Cancer Data Base
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TC	Tumorzellen (Tumor cells)
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen

Abkürzung	Bedeutung
UICC	Union for International Cancer Control
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:

Atezolizumab als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC, Non-small cell lung cancer) nach vollständiger

Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine Programmed death-ligand 1 (PD-L1)-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (*tumour cells*, TC) aufweisen und kein EGFR(*epidermal growth factor receptor*, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Ein hohes Rezidivrisiko entspricht Tumoren in den Stadien II-III A (nach Union for International Cancer Control (UICC) 7) (1).

Im Folgenden wird die Zulassungspopulation im Anwendungsgebiet der besseren Lesbarkeit halber beschrieben als: Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) von Atezolizumab im oben genannten Anwendungsgebiet ist:

- Beobachtendes Abwarten.

Ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 23.04.2020 unter der Vorgangsnummer 2020-B-042 statt (2).

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).

Am 23.04.2020 hat ein Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC Stadium II - IIIA nach adjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie“ stattgefunden (2).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat „Beobachtendes Abwarten“ als ZVT festgelegt.

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT.

Im Zuge des Zulassungsverfahrens wurde das Anwendungsgebiet eingeschränkt auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben. Es wurden seit dem Beratungsgespräch mit dem G-BA keine neuen Therapieoptionen für diese besondere Patientenpopulation zugelassen oder bewertet. Aus Sicht von Roche gilt somit weiterhin die vom G-BA festgelegte ZVT.

Die Bewertung erfolgt basierend auf den Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, Randomized controlled trial) IMpower010, in der Atezolizumab mit Best supportive care (BSC) verglichen wird, unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte.

BSC ist in der Studie IMpower010 für Patient:innen definiert als eine regelmäßige Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven, vorrangig gestützt durch Thoraxbildgebung durch Röntgenaufnahmen und/oder Computertomographie (CT)-Scans. Es gibt keine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse anti-neoplastische Behandlung, da Patient:innen im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten. BSC in der Studie IMpower010 entspricht somit der vom G-BA festgelegten ZVT Beobachtendes Abwarten.

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 Beratung durch den G-BA ist die Grundlage der Benennung und Begründung der ZVT im vorliegenden Dossier.

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® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: Juni 2022. URL: www.fachinfo.de [aufgerufen am: 30.06.2022].

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-042: Datum des Gespräches: 23.04.2020; 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.

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben. Die Erläuterungen zur Definition des hohen Rezidivrisikos für das Anwendungsgebiet sind unter 5.1 der Tecentriq[®]-Fachinformation aufgeführt und umfassen die Patient:innen im postoperativen Stadium II-IIIa nach UICC Version 7. Zur Anwendung auf die jeweils aktuell gültige UICC Version werden in der Tecentriq[®]-Fachinformationen die entsprechenden Tumorbeschreibungen in Bezug auf Größe, Lage und Infiltration umliegender Gewebe des Tumors sowie des Lymphknotenstatus unabhängig von den Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Deskriptoren und Stadien dargelegt.

Die Beschreibung der Erkrankung im nachfolgenden Text beschränkt sich auf das NSCLC in den frühen Stadien I-III sowie dessen Behandlung.

In den frühen Stadien des NSCLC ist die Tumorausbreitung auf die umliegenden Lymphknoten oder angrenzende Strukturen der Lungen beschränkt. Eine Fernmetastasierung liegt nicht vor. In den Stadien I bis III des NSCLC besteht ein kurativer Therapieanspruch (1). Aufgrund der geringen Ausbreitung des NSCLC liegen häufig entweder keine oder nur durch Infiltration des lokalen Gewebes bedingte Symptome vor (1). Manche Patient:innen berichten über unspezifische Beschwerden, wie sie auch in den fortgeschrittenen Stadien auftreten. Zu den häufigsten Symptomen von Lungenkrebs gehören Husten, Gewichtsverlust und Kurzatmigkeit (2). Die Diagnose erfolgt in den frühen Stadien daher teilweise als Zufallsbefund durch eine aus anderen medizinischen Gründen (z. B. Pneumonie oder Herzerkrankungen) durchgeführte Bildgebung des Thorax (1).

Zur Therapieplanung ist die genaue Beschreibung der Größe des Primärtumors, seiner Lagebeziehung und Infiltration umliegender Gewebe, Befall mediastinaler oder hilärer Lymphknoten sowie Ausschluss von Fernmetastasen relevant. Hierfür werden unterschiedliche Bildgebungen wie Magnetresonanztomographie (MRT), CT bzw. Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) sowie ggf. die Knochenszintigraphie empfohlen (1, 3–5). Die Abklärung vergrößerter bzw. tumorverdächtiger Lymphknoten im Mediastinum oder

anderweitiger tumorsuspekter Befunde kann mittels endobronchialen oder endoösophagealem Ultraschall mit Feinnadelbiopsie sowie Mediastinoskopie oder CT-gesteuerter Punktion mit Biopsieentnahme erfolgen (1, 3–5). Hierdurch kann das UICC-Stadium mit den unten beschriebenen T-, N- und M-Deskriptoren präoperativ bestmöglich beschrieben werden.

Klassifikation und Stadieneinteilung

Das NSCLC wird, wie andere Tumore auch, anhand definierter Deskriptoren der TNM-Klassifikation, sowie in Stadien anhand Kriterien der UICC eingeteilt (6). Die Beschreibung des Tumors durch die TNM-Deskriptoren und das entsprechende Stadium ist einerseits anhand der präoperativ erhobenen Befunde (klinisches Stadium) und anhand der postoperativen Befunde (pathologisches Stadium) möglich (7).

Die aktuell gültige Version 8 der UICC trat im Januar 2017 in Kraft (7). Entsprechend der Empfehlungen der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) wurden hierbei in der Definition der T-Deskriptoren und bei der Stadieneinteilung im Vergleich zur 7. Version Veränderungen vorgenommen (8, 9).

- Es erfolgte eine Anpassung der Größengrenzwerte der einzelnen T-Deskriptoren, sowie eine Neueinteilung anhand qualitativer Merkmale wie Lage in Bezug zum Hauptbronchus, Atelektasenbildung und Invasion des Zwerchfells. Eine Anpassung des N-Deskriptors erfolgte nicht (siehe Tabelle 3-1).
- Des Weiteren erfolgte eine Neuordnung der Stadien für die Kombinationen T1N1M0, T2aN1M0, T3N2M0, T3N3M0 und T4N3M0 (siehe Tabelle 3-2).
- Die Umcodierung der TNM-Definitionen und entsprechender Stadien von der 7. zur 8. Version zeigen einige Verschiebungen insbesondere durch die geänderte Definition des T3-Deskriptors (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (6, 10)

		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (gültig bis Dezember 2016) (11–13)		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (gültig ab Januar 2017) (8, 14, 15)	
T	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	

TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (gültig bis Dezember 2016) (11–13)		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (gültig ab Januar 2017) (8, 14, 15)	
		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 ≥ 2 cm distal der Karina oder Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte partielle Atelektase oder Pneumonitis	T2	Größter Durchmesser > 3 aber ≤ 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina aber ohne direkte Invasion der Karina Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte Atelektase oder Pneumonitis 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
T2b	Größter Durchmesser > 5 < 7 cm	T2b	Größter Durchmesser > 4 aber ≤ 5 cm
T3	Größter Durchmesser > 7 cm oder Infiltration des Diaphragma , Nervus phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard Tumor unter Einbeziehung des Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina , aber ohne Beteiligung der Karina Tumor-assoziierte komplette Atelektase oder Pneumonitis 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 laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	T4	Größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter Infiltration des Diaphragma , Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
	N0	N0	Keine Lymphknotenmetastasen

	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (gültig bis Dezember 2016) (11–13)		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (gültig ab Januar 2017) (8, 14, 15)	
	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 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (6, 10)

Klassifikation der Tumorstadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (gültig bis Dezember 2016) (10, 16)				Klassifikation der Tumorstadien IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (gültig ab Januar 2017)(6, 9)			
Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0	IA1	T1a(mi)	N0	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
IIIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0	IIIB	T1a-c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
IIIA	T1a/b T2a/b T3 T3 T4 T4	N2 N2 N1 N2 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0	IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T4 T1 T2 T3 T4	N2 N3 N3 N3 N3	M0 M0 M0 M0 M0	IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
				IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b	IVA	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
				IVB	jedes T	jedes N	M1c

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

Tabelle 3-3: Überführung der TNM Definitionen von Version 7 nach Version 8 der UICC Klassifikation für Lungenkarzinome nach IASLC (adaptiert nach (7))

			Überführung 7. Version → 8. Version			
T-Deskriptor			N-Deskriptor			
Beschreibung des T-Deskriptors	T in der 7. Edition	T in der 8. Edition	N0	N1	N2	N3
Tumore < 1 cm	T1	T1a	IA→ IA1	IIA→ IIB	IIIA	IIIB
Tumore > 1–2 cm	T1	T1b	IA→ IA2	IIA→ IIB	IIIA	IIIB
Tumore > 2–3 cm	T1	T1c	IA→ IA3	IIA→ IIB	IIIA	IIIB
Tumore > 3–4 cm, Infiltration der viszeralen Pleura, des Hauptbronchus mit 2 cm oder mehr Abstand zu der Karina, Tumore die zu einer partiellen Atelektasen oder Pneumonitis führen	T2a	T2a	IB	IIA→ IIB	IIIA	IIIB
Tumore > 4–5 cm, Infiltration der viszeralen Pleura, des Hauptbronchus mit 2 cm oder mehr Abstand zu der Karina, Tumore die zu einer partiellen Atelektasen oder Pneumonitis führen	T2a	T2b	IB→ IIA	IIA→ IIB	IIIA	IIIB
Tumore > 5–7 cm	T2b	T3	IIA→ IIB	IIB→ IIIA	IIIA→ IIIB	IIIB→ IIIC
Infiltration des Hauptbronchus mit < 2 cm Abstand zu der Karina oder tumorbedingte komplette Atelektase oder Pneumonitis, Tumore bis 4 cm	T3	T2a	IIB→ IB	IIIA→ IIB	IIIA	IIIB

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

			Überführung 7. Version → 8. Version			
T-Deskriptor			N-Deskriptor			
Beschreibung des T-Deskriptors	T in der 7. Edition	T in der 8. Edition	N0	N1	N2	N3
Infiltration des Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina oder tumorbedingte komplette Atelektase oder Pneumonitis, Tumore 4–5 cm	T3	T2b	IIB→ IIA	IIIA→ IIB	IIIA	IIIB
Infiltration der Brustwand, des Nervus phrenicus, der mediastinalen Pleura oder des parietalen Herzbeutels	T3	T3	IIB	IIIA	IIIA→ IIIB	IIIB→ IIIC
Infiltration des Zwerchfells	T3	T4	IIB→ IIIA	IIIA	IIIA→ IIIB	IIIB→ IIIC
Tumore > 7 cm	T3	T4	IIB→ IIIA	IIIA	IIIA→ IIIB	IIIB→ IIIC
Infiltration des Mediastinum, des Herz, der großen Gefäße, der Luftröhre, des Nervus laryngeus recurrence, der Speiseröhre, der Wirbelkörper oder der Karina; Tumore mit separatem Knoten im gleichen oder einem anderem ipsilateralen Lappen als dem primären	T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB→ IIIC

Behandlungsoptionen

Ein Großteil der Literatur, einschließlich jener, die den Leitlinien zugrunde liegen, wurde unter der 7. Version der TNM- & UICC-Klassifikation oder vorherigen Versionen erhoben (1, 3–5). Ebenso wurde die Studie IMpower010 basierend auf der zu dieser Zeit gültigen 7. Version geplant und durchgeführt. Die nachfolgenden Ausführungen zur Behandlung beziehen sich im Interesse der Aktualität auf die gültige 8. Version.

Im klinischen Stadium I wird ein rein operatives Vorgehen angestrebt (1, 3–5).

Im klinischen Stadium IIA/B und im klinischen Stadium IIIA, das nicht durch einen N2-Deskriptor beschrieben ist, wird eine vollständige Resektion, gefolgt von einer adjuvanten systemischen Therapie empfohlen (1, 3–5). Als Alternative steht eine neoadjuvante systemische Therapie gefolgt von einer Operation zur Verfügung (1). Ist bei Patient:innen eine funktionelle und medizinische Operabilität nicht gegeben, kann eine Radio(chemo)therapie erfolgen (1, 3–5).

Die vollständige operative Entfernung des Tumors bildet die Grundlage für eine potentielle Heilung des Tumorleidens und wird in den frühen Stadien des NSCLC daher stets angestrebt, ggf. auch mittels einer erneuten Operation bei initial pathologisch nicht vollständiger Resektion (3). Alternativ steht, für den Fall einer R1-Resektion, eine Bestrahlung gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie zur Verfügung (4, 5).

Die Therapieempfehlungen für die klinischen Stadien IIIA und IIIB, beschrieben mit einem N2-Deskriptor, sind heterogen und eine interdisziplinäre Falldiskussion der beteiligten Fachabteilungen zur Festlegung des Therapiekonzeptes wird empfohlen (3–5). Neben der in Einzelfällen möglichen primären Operation gefolgt von einer systemischen adjuvanten Therapie, sowie der neoadjuvanten systemischen Therapie gefolgt von Operation stehen noch das Konzept einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Radiochemotherapie und einer Operation sowie eine definitive Radiochemotherapie zur Verfügung (1, 3–5). Eine Infiltration umliegendes Gewebes, Ausbreitungsgrad des Lymphknotenbefalls sowie vorliegende Komorbiditäten beeinflussen die Wahl des Therapiekonzeptes maßgeblich und die Therapieentscheidung soll in interdisziplinären Tumorboards getroffen werden (1, 3–5).

Bei den technisch inoperablen klinischen Stadien IIIB/C, die durch eine N3-Beschreibung geprägt sind, wird eine Radiochemotherapie empfohlen (1, 4, 5). Diese wird im Falle eines Nicht-Fortschreitens unter der Radiochemotherapie bei PD-L1-Expression $\geq 1\%$ auf den Tumorzellen um eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab ergänzt (1, 3–5).

Da das vorliegende Anwendungsgebiet nur Patient:innen umfasst, bei denen eine primäre Resektion des Tumors erfolgreich durchgeführt wurde, fokussieren sich die folgenden Ausführungen auf die primäre operative Resektion und die adjuvante Therapie.

Operative Resektion

Tumore, die Lappengrenzen nicht überschreiten, werden durch Entfernung des ganzen Lungenlappens (Lobektomie) entfernt. Bei Tumoren der rechten Lungenseite, die Lappengrenzen überschreiten, kann eine Entfernung der beiden betroffenen Lungenlappen (Bilobektomie) erfolgen. Bei Tumoren mit zentraler Lage, bei peripherem Überschreiten der Lappengrenzen oder einem interlobulären Einbruch von Lymphknotenmetastasen, ist die Entfernung des gesamten Lungenflügels (Pneumonektomie) die Therapie der Wahl. Da diese Operation jedoch mit einer deutlich höheren Komplikationsrate einhergeht, kann in bestimmten Fällen eine Entfernung des befallenen Lungenlappens mit Hauptbronchunsmanschette erfolgen (Manschettenresektion; *sleeve lobectomy*). Aufgrund hoher Lokalrezidivraten werden Keilresektionen oder Segmentresektionen eines Lungenlappens nicht empfohlen. Ein weiterer Bestandteil der operativen Tumorbehandlung ist die systematische Entfernung der mediastinalen und hilären Lymphknoten (Lymphadenektomie). Als Alternative steht das Lymphknotensampling zu Verfügung. Hierbei werden nur selektiv Lymphknoten entfernt (3, 17).

Trotz der zunehmenden invasiven Methoden zur präoperativen Beurteilung der Tumorausdehnung und des Lymphknotenbefalls, bleibt eine Differenz zwischen klinischer präoperativer und pathologischer postoperativer Beurteilung bestehen. Eine große niederländische Analyse zeigt, dass über den Zeitraum von 2005 bis 2017 die Rate eines unerwarteten N2-Befalls konstant bei etwa 9 % lag, obwohl die präoperativen invasiven Methoden des Lymphknotenstaging zugenommen haben (18). Auch die Daten des CRISP-Registers (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients) zu den Stadien I-III zeigen diese Differenz zwischen prätherapeutischer Annahme und postoperativer Beurteilung in Bezug auf den T- und N-Deskriptor sowie entsprechend auf die Stadieneinteilung (19). Hierdurch kann es zu einem postoperativ höheren Stadium im Vergleich zu dem präoperativ ermittelten Stadium kommen.

Adjuvante systemische Therapie

Die Planung der adjuvanten Behandlung erfolgt auf Basis der am OP-Resektat ermittelten Stadieneinteilung und des Resektionsstatus. Da es, wie oben angeführt, zwischen dem präoperativen klinischen Stadium und dem postoperativen pathologischen Stadium zu Differenzen kommt, kann eine Anpassung des initial geplanten Vorgehens notwendig sein. Bei inkompletter Resektion des Tumors stehen eine Nachresektion oder Bestrahlung zur Verfügung. Nach kompletter Resektion erfolgt in dem pathologischen Stadium I keine weitere adjuvante Behandlung. Im Stadium IIA ist der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nicht sicher belegt. Ab dem pathologischen Stadium IIB besteht die klare Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Dies entspricht der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv. Die adjuvante Strahlentherapie nach kompletter Resektion hat einen negativen Einfluss auf die Prognose und wird aufgrund der Daten der LungART Studie nicht mehr empfohlen (1, 3, 4, 20, 21).

Die adjuvante Chemotherapie bei pathologisch kompletter Resektion sollte nach Empfehlungen deutscher Leitlinien innerhalb von 60 Tagen nach Resektion und abgeschlossener Wundheilung beginnen (1, 3). Es gibt jedoch Daten der National Cancer Database der USA die keinen Einfluss eines verzögerten Beginns der adjuvanten Chemotherapie nach mehr als 8 Wochen auf das Überleben zeigen (22). Es wird eine cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie über 4 Zyklen empfohlen, wobei die meisten Daten für die Kombination mit Vinorelbin vorliegen (1, 3–5). Unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen und dem Nebenwirkungsspektrum können auch andere cisplatinhaltige Kombinationen gewählt werden, z. B. mit Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel oder Pemetrexed (1, 3–5, 23). Die Gabe von Carboplatin ist nicht umfassend untersucht, wird jedoch auch als akzeptierte Alternative aufgeführt, wenn die Gabe von Cisplatin nicht möglich ist (4, 5). Da sich Patient:innen nach der Operation, insbesondere nach einer Pneumonektomie oder bei höherem Alter in einem reduzierten Allgemeinzustand befinden können, kann es individuell zu Abweichungen bei Zyklanzahl oder Dosisintensität der platinhaltigen adjuvanten Chemotherapie kommen (24).

Seit Mai 2021 steht zudem für die adjuvante Therapie mit Osimertinib eine zielgerichtete Therapieoption für Patient:innen mit EGFR-Substitutionsmutationen im Exon 21 oder -Deletionen im Exon 19 zur Verfügung (25). Für das ALK-positive NSCLC ist bisher keine zielgerichtete Behandlungsoption in der Adjuvanz zugelassen.

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.

Therapieziele und therapeutischer Bedarf in der adjuvanten Behandlung des NSCLC

Die Therapieplanung in den frühen Stadien erfolgt in der Regel durch ein multidisziplinäres Tumorboard, um unter Berücksichtigung der Tumorausbreitung, Operabilität und klinischen Merkmalen der Patient:innen eine individuell optimierte Therapie zu finden. Es besteht, vor allem durch die erfolgreiche komplette Tumorsektion, ein kurativer Therapieanspruch.

Die UICC-Einteilung ist der beste Indikator für die Überlebensprognose der Patient:innen. Die 5-Jahres Überlebensraten liegen im pathologischen Stadium IA/B (nach UICC 8) bei 73-90 %, im Stadium II bei 56-65 %, im Stadium IIIA bei 41 % und im Stadium IIIB nur noch bei 24% (9).

Eine möglichst frühe Entdeckung des Lungenkrebs ist daher für die Prognose der Patient:innen sehr relevant. Bisher ist in Deutschland noch kein Lungenkarzinomscreening etabliert, jedoch zeigen die Daten aus 8 Studien mit über 90.000 Patient:innen eine Reduktion der Mortalität

durch ein Lungenkrebscreening (26). Entsprechend der positiven Empfehlung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Durchführung eines low-dose-CT zum Screening auf Lungenkrebs bei (ehemals) starken Raucher:innen ist auf einen zukünftig höheren Anteil früher Diagnosen des NSCLC zu hoffen (26).

Trotz pathologisch bestätigter vollständiger Resektion treten Rezidive häufig auf. Durch das Auftreten eines Rezidivs geht in der Regel das kurative Therapieziel verloren und die Überlebensprognose verschlechtert sich deutlich. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Fernmetastasen ist für die betroffenen Patient:innen besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch durch den kurativen Therapieansatz endgültig gescheitert ist. Die Vermeidung von Rezidiven und Verlängerung der Überlebenszeit sind erklärte Therapieziele der adjuvanten systemischen Therapie.

Mehrere randomisierte Studien und Metaanalysen konnten eine Verlängerung der Überlebenszeit durch die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie nach erfolgreicher operativer Entfernung des frühen NSCLC zeigen. Durch die Gabe der postoperativen cisplatinhaltigen Chemotherapie konnte eine Verbesserung von etwa 4-15 % im 5-Jahres-Gesamtüberleben erreicht werden (27–32). In der Metaanalyse von Pignon et al. zeigte sich ein absoluter Zugewinn von 3,9 % nach 3 Jahren und von 5,4 % nach 5 Jahren für das Gesamtüberleben. Für das Krankheitsfreie Überleben betrug der Zugewinn stabil 5,8 % nach 3 und 5 Jahren (31). Eine Cochrane-Analyse konnte ebenfalls den Vorteil der adjuvanten Chemotherapie nach Operation mit einem absoluten Zugewinn von 4 % bei 5 Jahren für das Gesamtüberleben nachweisen (33). Eine Interpretation des Effektes der Chemotherapie bezogen auf die jeweiligen Stadien ist heute schwierig, da die Patient:innen zwischen 1985-2001 rekrutiert wurden und die Daten auf älteren TNM- bzw. Staging-Klassifikation beruhen.

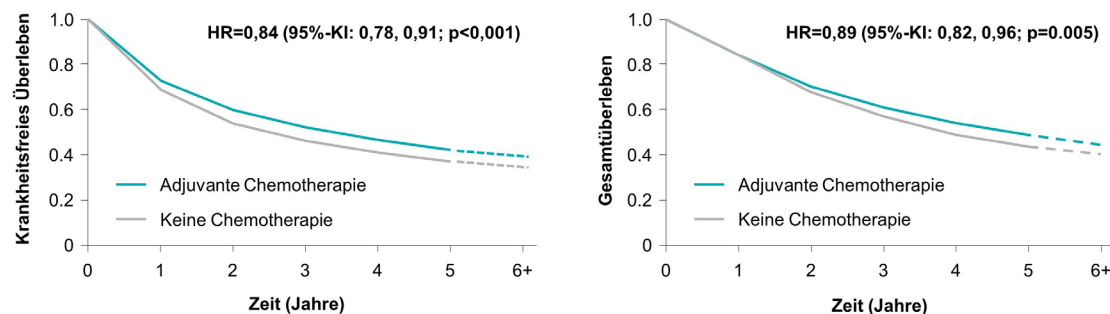


Abbildung 3-1: Ergebnisse der Metaanalyse von Pignon et al für Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben (31)

Es liegen nur wenige Daten aus Studien vor, die unter den neueren TNM-Beschreibungen und UICC-Klassifikationen der 6. oder 7. Version erfolgten. Sowohl die Studie E1505 (adjuvante Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab im komplett resezierten NSCLC in den Stadien IB (≥ 4 cm)-IIIA), als auch die Studie JIPANG (Vergleich zweier cisplatinbasierten Chemotherapie-Regime im komplett resezierten nicht-plattenepithelialen NSCLC in den

Stadien II-III A) und die Studie ITACA (Vergleich einer auf Basis pharmakogenetischer Merkmale ausgewählten Chemotherapie im Vergleich zu einer Standard Chemotherapie im komplett resezierten NSCLC in den Stadien II-III A) zeigten keine Ergebnisse, die zu einer Veränderung des Therapiestandards geführt haben. In den Studien zeigte sich ein medianes Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease-free survival) von etwa 37-40 Monaten mit einer DFS-Rate von etwa 60% bei 2 Jahren für die Kontrollarme. Das mediane Gesamtüberleben war in zwei von drei Studien im Kontrollarm trotz einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45 bzw. 46 Monaten nicht erreicht. In der dritten Studie lag das mediane Gesamtüberleben bei 86 Monaten (23, 34, 35).

Diese Daten zeigen, dass es seit mehr als 20 Jahren keine relevante Verbesserung in der medikamentösen Tumortherapie von Patient:innen in den frühen Stadien des NSCLC gab und welche lange Studienlaufzeiten notwendig sind, um Mediane für das Krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben zu erreichen. Da sich der Effekt einer adjuvanten Therapie auf das Überleben in den frühen Stadien des NSCLC erst nach vielen Jahren Nachbeobachtungszeit quantifizieren lässt, kommt dem zeitnaher erfassbaren Krankheitsfreien Überleben eine besondere Bedeutung zu. In einer Analyse von 24 Studien mit mehr als 7.500 Patient:innen konnte für die adjuvante Chemotherapie eine sehr gute Prädiktion des Krankheitsfreien Überlebens für das Gesamtüberleben gezeigt werden (36).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Atezolizumab

Die Resektion des Tumors und die adjuvante Chemotherapie haben das Behandlungsergebnis in den frühen Stadien des NSCLC verbessert, jedoch stagniert die Entwicklung seit 20 Jahren. Zudem erleidet fast die Hälfte der Patient:innen trotz der adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 3 Jahren ein Rezidiv und befindet sich damit in der Regel in einem nicht mehr kurativen Therapiebereich. Die Vermeidung von Rezidiven stellt daher ein essentielles Therapieziel in der kurativen Therapiesituation dar. Die frühe Entdeckung von Lungenkrebs und eine effektive Behandlung zur Reduktion des Rezidivrisikos sind somit die relevanten Punkte, um bei einem möglichst großen Anteil der Patient:innen eine Heilung zu erreichen.

Die Therapiefortschritte der Krebsimmuntherapie aus den fortgeschrittenen Stadien des NSCLC auch in die frühen Stadien zu bringen, folgt den aktuellen Entwicklungen der Therapielandschaft. Die Checkpoint-Inhibition durch den anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab bietet die Möglichkeit verbleibende Tumorzellen nach Operation und Chemotherapie durch eine Aktivierung der körpereigenen Immunabwehr zu beseitigen und ein Wiederauftreten des Lungenkrebses zu verhindern. 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 adjuvante Therapie für Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und adjuvanter platinhaltiger Chemotherapie bietet Atezolizumab eine patientenrelevante Verbesserung in Bezug auf die Rezidivrate, das Krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

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 als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (37). Entsprechend der aufgeführten Erläuterungen unter 5.1. der Tecentriq[®]-Fachinformation haben Patient:innen im postoperativen Stadium II-IIIa nach UICC 7 ein hohes Rezidivrisiko. Aufgrund der aktuell gültigen UICC 8 werden in der Fachinformation die entsprechenden Tumorcharakteristika in Bezug auf Größe, Lage und Infiltration umliegender Gewebe des Tumors sowie des Lymphknotenstatus unabhängig von den TNM-Deskriptoren und Stadien dargelegt.

Da für Deutschland keine bundesweit erhobenen epidemiologischen Daten für diese Patientenpopulation vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz auf das Lungenkarzinom insgesamt, unabhängig von den Stadien, histologischen Subtypen und Mutationsstatus.

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 (38). Des Weiteren bezieht sich der nachfolgend verwendete Terminus „Stadium“, wenn nicht anders angegeben, grundsätzlich auf die TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach UICC 7, da alle verwendeten Quellen zu den Stadienangaben noch nicht nach UICC 8 differenzieren (39–46).

Prävalenz des Lungenkarzinoms

In Deutschland lag die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patient:innen, 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) im Jahr 2018 bei 37.634 erkrankten Frauen und 54.044 erkrankten Männern (siehe Tabelle 3-4; gezeigt sind die drei letzten verfügbaren Jahre) (47).

Tabelle 3-4: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34), Deutschland, für die Jahre 2016–2018 (47).

Altersgruppen [Jahre]	2016		2017		2018	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0 – 44	672	675	705	730	727	716
45 – 54	4.014	4.248	3.847	4.309	3.858	4.097
55 – 64	10.255	13.649	10.572	13.949	10.751	13.728
65 – 74	11.250	18.516	11.872	18.927	12.232	19.036
> 75	9.484	15.956	9.891	16.605	10.066	16.467
5-Jahres-Prävalenz	35.645	53.044	36.887	54.520	37.634	54.044

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 2016 bis 2018 eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten, bei Männern bleibt die Prävalenz in etwa gleich.

Inzidenz des Lungenkarzinoms

Im Jahr 2018 wurden vom Robert Koch-Institut (RKI) 21.930 neuerkrankte Frauen und 35.288 neuerkrankte Männer erfasst (48). Für das Jahr 2022 prognostiziert das RKI 25.000 Neuerkrankungen bei Frauen und 34.700 Neuerkrankungen bei Männern (siehe Tabelle 3-5) (49).

Tabelle 3-5: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen* für das Lungenkarzinom (C33-C34), Deutschland, 2018

Neuerkrankungen	Frauen	Männer
Absolute Zahl, RKI (2018)	21.930	35.288
Mittleres Erkrankungsalter (2018)	69	70
Aktueller Trend**	+0,75 %	-0,96 %
Prognose für 2022 (absolute Zahl)	25.000	34.700

* Eigene Darstellung unter Verwendung folgender Quellen: (48–50).

** Durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 1999 und 2018 (38).

Seit Ende der 1990er Jahre wird eine Abnahme der altersstandardisierten 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 Erkrankungsrate bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft (zunächst) noch fortsetzen (49, 51). 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 Erkrankungsrate haben (51).

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2018 für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren (49). 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 2017 und 2018 sind es bei Frauen die Altersgruppen 70 bis 74 Jahre, die am stärksten von bösartigen Neubildungen der Trachea, den Bronchien oder der Lunge betroffen waren. Bei Männern war es die Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen (50).

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 zu Patient:innen im Anwendungsgebiet. Zur Berechnung der Patientenzahlen wurde daher ein epidemiologisches Modell erstellt. Prävalenzdaten sind zur Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet, da es sich im Anwendungsgebiet von Atezolizumab in der Adjuvanz um neu diagnostizierte Patient:innen handelt, die nach der Diagnose adjuvant therapiert werden. Da die meisten Patient:innen mit frühem NSCLC nicht unmittelbar an ihrer Erkrankung versterben, können auch auf Basis von Mortalitätsdaten keine Rückschlüsse auf die frühen Stadien der Erkrankung gezogen werden. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt daher auf Basis der Inzidenz des Lungenkarzinoms. Inzidenzbasierte Modelle wurden in vorangegangenen Dossiers als Modell in der Adjuvanz verwendet und seitens des IQWiG und G-BA anerkannt (52–61).

Die Inzidenzangaben für das Lungenkarzinom reichen aktuell bis zum Jahr 2018 (letzte Abfrage: 28.03.2022). Eine Prognose wurde vom RKI derzeit bis zum Jahr 2022 erstellt (49). Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch einen prädiktiven Teil, der die Entwicklung der Patientenzahlen in der Zielpopulation bis zum Jahr 2027 prognostiziert.

Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab umfasst erwachsene Patient:innen. Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation werden Kinder und Jugendliche aber nicht herausgerechnet, da aus den altersspezifischen Inzidenzraten deutlich wird, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist (50). Es wird außerdem angenommen, dass die Rate, mit der Patient:innen auf eine PD-L1-Expression getestet werden, 100 % beträgt. Analysen des Versorgungsalltags zeigen, dass aktuell nur rund 60 % der Patient:innen zu Beginn einer kurativen Therapie auf PD-L1 getestet werden (19).

Das epidemiologische Modell basiert auf folgenden Schritten:

- (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms
- (2) Berechnung des Anteils (bezogen auf (1)) der Patient:innen mit NSCLC
- (3) Berechnung des Anteils (bezogen auf (2)) der Patient:innen in den Stadien II bis IIIA
- (4) Berechnung des Anteils (bezogen auf (3)) der Patient:innen mit erfolgter Operation
- (5) Berechnung des Anteils (bezogen auf (4)) der Patient:innen mit R0-Resektion
- (6) Berechnung des Anteils (bezogen auf (5)) der Patient:innen, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten
- (7a) Berechnung des Anteils (bezogen auf (6)) der Patient:innen, bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt
- (7b) Berechnung des Anteils (bezogen auf (6)) der Patient:innen, bei denen eine ALK-Translokation vorliegt
- (8) Berechnung der Anzahl (bezogen auf (7a und 7b)) Patient:innen, bei denen keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorliegt
- (9) Berechnung des Anteils (bezogen auf (8)) der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen

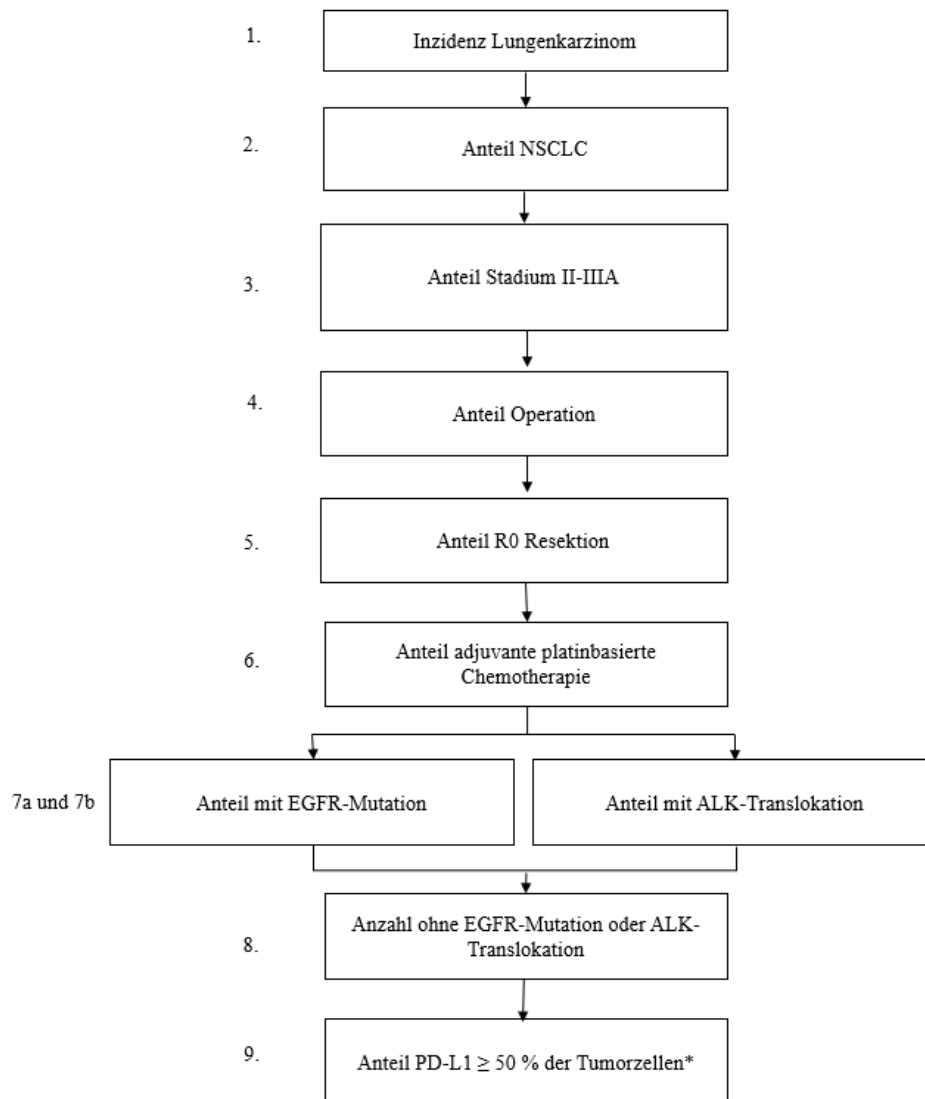


Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

*Annahme: 100 % Testrate

Im Folgenden wird bei jedem Schritt eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (38).

Ad (1) Anzahl der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms

Für die Prognose der neuerkrankten Patient:innen mit Lungenkarzinom im Jahr 2022 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) gefolgt (49). 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 (62). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2019 bis ins Jahr 2027

fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos gewählt. Dies entspricht der vom RKI verwendeten Variante der Bevölkerungsvorausberechnung in seinem aktuellen Bericht (49). Diese Vorgehensweise führte zu einer eigenen Schätzung von 59.820 Patient:innen (24.558 Frauen und 35.263 Männer) mit einem Lungenkarzinom im Jahr 2022.

In Summe ergibt sich für das Jahr 2022 eine geschätzte Anzahl von **59.820** Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms.

Die existierende Unsicherheit wurde durch Angabe einer Spanne dargestellt. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (38).

Ad (2) Anteil der Patient:innen mit NSCLC

Zur Bestimmung des Anteils der Patient:innen mit NSCLC wurden Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der GEKID herangezogen. Datengrundlage der ADT bilden 31 klinische Register aus elf Bundesländern. Im Zeitraum von 2000 bis 2014 wurden 207.862 Datensätze gesammelt. Hier hatten 78,2 % der Frauen und 82,5 % der Männer mit Lungenkarzinom ein NSCLC (39). Neuere Auswertungen der ADT erfolgen nicht getrennt nach Geschlecht. Die Analyse einer groß angelegten, repräsentativen Registerstudie der GEKID beruht auf 12 von 16 Krebsregistern der Bundesländer und umfasst 132.612 Patient:innen, die im Zeitraum zwischen 2002 und 2010 mit Lungenkarzinom diagnostiziert wurden. GEKID berichtet in dieser Studie NSCLC-Anteilswerte von 75,2 % bei Frauen und 79,8 % bei Männern (40).

Somit werden für den Anteil des NSCLC an allen Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms Anteilsspannen von 75,2 % – 78,2 % bei Frauen und 79,8 % – 82,5 % bei Männern angenommen.

Basierend auf 59.820 Neuerkrankungen mit einem Lungenkarzinom für das Jahr 2022 ergeben sich **46.600 – 48.297** Patient:innen mit NSCLC.

Ad (3) Anteil der Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II-III A

Gemäß obiger Auswertung der Stadienverteilung beim NSCLC der ADT aus den Jahren 2011 bis 2014 befinden sich 20,0 % der Patient:innen bei Erstdiagnose in den Stadien II bis IIIA (8,4 % in Stadium II und 11,7 % in Stadium IIIA) (41). Neuere Auswertungen der ADT erfolgen nicht getrennt nach Geschlecht. Die Anteilswerte der Stadien II bis IIIA der o.g. GEKID-Auswertung betragen insgesamt 18,1 % (Frauen 15,8 % und Männer 18,9 %) (40).

Dies entspricht **8.248 – 9.680** Patient:innen mit NSCLC in den frühen Stadien II bis IIIA.

Ad (4) Anteil der Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA, die primär operiert werden

Zur Ermittlung der Anzahl Patient:innen, die primär operiert werden, wurden Daten aus dem Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) herangezogen. Da die anderen Quellen dieses epidemiologischen Modells auf der 7. Version der UICC basieren und die Verschiebungen zwischen der 7. und 8. Version der UICC bestehen, wurde der Jahresbericht 2018 herangezogen (46). Dieser enthält die Kennzahlen des Jahres 2016, dem letzten Jahr vor der Einführung der UICC 8. Hinsichtlich dieser Quelle ist zu berücksichtigen, dass sich die Anteilswerte auf Patient:innen mit Lungenkarzinom allgemein und nicht speziell auf Patient:innen mit NSCLC beziehen. Da jedoch nur 18,8 % der Lungenkarzinome Kleinzellige Lungenkarzinome sind und davon wiederum nur 8,7 % in den Stadien II-IIIa diagnostiziert werden, machen diese nur einen kleinen Patientenanteil aus und werden nicht herausgerechnet (40). Da in diesem Schritt der Anteil an operierbaren Patient:innen bestimmt wird, der maßgeblich durch die Tumorausbreitung (technische Operabilität) sowie klinischen Allgemeinzustand (funktionelle Operabilität) und nicht durch die Histologie beeinflusst wird, erscheint das Vorgehen in Anbetracht fehlender anderer möglicher Quellen angemessen.

Der Anteil der Patient:innen in den Stadien II-IIIa, die primär operiert werden liegt im Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren von 2018 bei 58,2% (Stadium IIA 76,3%, Stadium IIB 69,6% und Stadium IIIA 46,8%).

Dies ergibt **4.802 – 5.635** Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA, die primär operiert werden.

Ad (5) Anteil der Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA mit vollständiger Resektion des Tumors

Um den Anteil der Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA zu bestimmen, bei denen der Tumor nach der Operation vollständig reseziert (R0-Resektion) wurde, wurden Daten aus zwei Publikationen herangezogen, welche im Rahmen einer orientierenden Suche in MEDLINE identifiziert worden sind (44, 45). Datengrundlage bilden zum einen eine Kohorte mit 2.047 Patient:innen mit NSCLC, die in kurativer Intention zwischen 2009 und 2016 in 11 Krankenhäusern in den USA operiert wurden (45). Hiervon befanden sich 693 Patient:innen in den Stadien II bis IIIA (439 Patient:innen im Stadium II und 254 Patient:innen im Stadium IIIA). Eine R0-Resektion wurde bei 606 Patient:innen (87,4 %) erreicht. Daten der zweiten Publikation stammen aus der US National Cancer Data Base (NCDB) mit Daten über 112.998 Resektionen, die zwischen 2004 und 2011 in den USA durchgeführt wurden (44). Insgesamt befanden sich 33.334 Patient:innen im Stadium II bis IIIA (21.500 Patient:innen im Stadium II und 11.834 Patient:innen im Stadium IIIA) und bei 3.442 Patient:innen (10,3 %) konnte keine komplette Resektion des Tumors erfolgen. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass der Tumor bei 89,7 % der Patient:innen in den Stadien II bis IIIA die operiert wurden, vollständig reseziert werden konnte.

Dementsprechend konnte bei 87,4 % – 89,7 % der Patient:innen in den Stadien II bis IIIA, die operiert wurden, eine vollständige Resektion des Tumors erreicht werden. Dies entspricht, bezogen auf die unter Ad 4 berechneten Patient:innen in den Stadien II bis IIIA, die für eine Operation geeignet sind, einer Anzahl von **4.199 – 5.054** Patient:innen mit vollständiger Resektion des Tumors.

Ad (6) Anteil der Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten

Die Zulassung von Atezolizumab setzt eine adjuvante Vortherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie voraus. Bei der Bestimmung des Anteils der Patient:innen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, wurde davon ausgegangen dass diese in allen Fällen platinbasiert war. Eine Auswertung des CRISP-Registers über die häufigsten adjuvanten Behandlungsregime bestätigt, dass alle adjuvant behandelten Patient:innen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhielten (19).

Zur Bestimmung des Anteils der Patient:innen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, wurden Daten aus zwei Publikationen herangezogen. Zur Bestimmung der Untergrenze, wurden Daten aus einer retrospektiven Beobachtungsstudie bei 831 Patient:innen mit NSCLC in frühen Stadien (Stadium IB bis IIIA) verwendet, bei denen eine komplette Resektion des Tumors zwischen 2009 und 2011 an 39 Studienzentren in Frankreich, Deutschland und England, durchgeführt wurde (43). Von den insgesamt 287 Patient:innen in den deutschen Studienzentren, befanden sich 217 Patient:innen in den Stadien II bis IIIA (121 Patient:innen im Stadium II und 96 Patient:innen im Stadium IIIA). 137 Patient:innen davon (63,1 %) erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Zur Bestimmung der Obergrenze, wurde eine weitere Auswertung aus den USA herangezogen. Diese bezieht sich auf Daten einer ebenfalls retrospektiven Beobachtungsstudie bei insgesamt 609 Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB bis IIIA, die zwischen 2007 und 2013 diagnostiziert und operiert wurden (42). 394 Patient:innen befanden sich in den Stadien II bis IIIA (240 Patient:innen im Stadium II und 154 Patient:innen im Stadium IIIA). 261 Patient:innen (66,2 %) davon erhielten eine adjuvante Chemotherapie.

Somit liegt der Anteil der Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten, bei 63,1 % – 66,2 %.

Dies entspricht, bezogen auf die unter Ad (5) berechneten Patient:innen in den Stadien II bis IIIA mit vollständiger Resektion des Tumors, **2.651 – 3.348** Patient:innen, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten.

Die weiteren Berechnungsschritte zum Anteil der Patient:innen mit NSCLC mit EGFR-Mutation oder ALK Translokation und zum Anteil der Patient:innen mit NSCLC, die eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen, werden basierend auf den Tragenden Gründen des G-BA Beschluss zu Cemiplimab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) vom 20. Januar 2022 dargestellt (63).

Ad (7a) Anteil der Patient:innen, bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt

Patient:innen mit einer EGFR-Mutation werden aus der Zielpopulation für die Therapie mit Atezolizumab in der Adjuvanz herausgerechnet. Dazu liegen aus früheren Nutzenbewertungsverfahren Auswertungen des prospektiven CRISP-Registers (Griesinger et al.) und Ergebnisse der Beobachtungsstudie REASON vor (60, 63–66). Basierend auf diesen Ergebnissen liegt der Anteil der Patient:innen mit EGFR-Mutation bei 10,3 % – 14,2 %. Dies entspricht, bezogen auf Ad (6), **273 – 475** Patient:innen bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt.

Ad (7b) Anteil der Patient:innen, bei denen eine ALK-Translokation vorliegt

Patient:innen mit einer ALK-Translokation werden ebenfalls aus der Zielpopulation für die Therapie mit Atezolizumab herausgerechnet. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib wurde eine Metaanalyse zur Ermittlung des Anteils der Patient:innen mit NSCLC bei denen eine ALK-Translokation vorliegt, erstellt (67). Basierend auf diesen Ergebnissen und den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Cemiplimab, wurde die untere Spanne dieser Auswertung von 2,0 % herangezogen (63, 67). Die Obergrenze von 5,1 % wurde basierend auf dem Nutzenbewertungsverfahren von Cemiplimab der o.g. Publikation von Griesinger et al. entnommen (63, 65).

Der Anteil der Patient:innen mit ALK-Translokation liegt somit bei 2,0 % – 5,1 %. Dies entspricht, bezogen auf Ad (6), **53 – 171** Patient:innen bei denen eine ALK-Translokation vorliegt.

Ad (8) Anzahl der Patient:innen, bei denen keine EGFR-Mutation oder ein ALK-positives NSCLC vorliegt

Die Anzahl Patient:innen mit positiver EGFR-Mutation und ALK-Translokation, die unter Ad (7a) und Ad (7b) berechnet wurden, werden addiert (326 – 646 Patient:innen) und jeweils von der Anzahl Patient:innen aus Ad (6) abgezogen. Dies entspricht, bezogen auf die unter Ad (6) berechneten Patient:innen, einer Anzahl von **2.325 – 2.702** Patient:innen ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

Ad (9) Anteil der Patient:innen mit NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen

Der Anteil der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen wurde aus den tragenden Gründen des G-BA zu früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (63, 66, 68–70). Der Anteil der Patient:innen mit NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen betrug dort 28,9 %. Dies entspricht einer Anzahl von **672 – 781** Patient:innen.

Zusammenfassung:

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten:

- (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms (59.820 Patient:innen)
- (2) Berechnung des Anteils (bezogen auf (1)) der Patient:innen mit NSCLC (46.600 – 48.297 Patient:innen)
- (3) Berechnung des Anteils (bezogen auf (2)) der Patient:innen in den Stadien II bis IIIA (8.248 – 9.680 Patient:innen)
- (4) Berechnung des Anteils (bezogen auf (3)) der Patient:innen mit erfolgter Operation (4.802 – 5.635 Patient:innen)
- (5) Berechnung des Anteils (bezogen auf (4)) der Patient:innen mit R0-Resektion (4.199 – 5.054 Patient:innen)
- (6) Berechnung des Anteils (bezogen auf (5)) der Patient:innen, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten (2.651 – 3.348 Patient:innen)
- (7a) Berechnung des Anteils (bezogen auf (6)) der Patient:innen, bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt (273 – 475 Patient:innen)
- (7b) Berechnung des Anteils (bezogen auf (6)) der Patient:innen, bei denen eine ALK-Translokation vorliegt (53 – 171 Patient:innen)
- (8) Berechnung der Anzahl (bezogen auf (6)) der Patient:innen, bei denen keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorliegt (2.325 – 2.702 Patient:innen)
- (9) Berechnung des Anteils (bezogen auf (8)) der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (672 – 781 Patient:innen)

Die Zielpopulation für die Therapie mit Atezolizumab umfasst für das Jahr 2022 **672 – 781** Patient:innen (siehe Tabelle 3-7). Diese Patientenzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Die Angabe ist plausibel, stellt jedoch tendenziell eine Überschätzung dar (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Einfluss verwendeter Annahmen/Parameter auf die errechnete Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Parameter	Einfluss	Begründung
Ausgangspopulation: Kinder wurden nicht aus der Berechnung ausgeschlossen	Überschätzung	Durch den Einschluss liegen die Patientenzahlen grundsätzlich höher, als bei Betrachtung nur erwachsener Patient:innen ab 18 Jahren. Die Überschätzung ist jedoch geringfügig.
PD-L1: Testraten wurden auf 100 % gesetzt	Überschätzung	Im Versorgungsalltag werden aktuell nur rund 60 % der Patient:innen zu Beginn einer kurativen Therapie auf PD-L1 getestet (19)
Rate an primären Operationen bezieht sich auf das Lungenkarzinom insgesamt	Über-/ Unterschätzung	Die Anteilswerte der operablen Primärfälle im Bericht der DKG beziehen sich auf das Lungenkarzinom allgemein und nicht auf das NSCLC im speziellen. Der Einfluss der Histologie auf die Operabilität bleibt unklar (46).

Die existierende Unsicherheit wurde durch Angabe einer Spanne dargestellt. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (38).

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 fortsetzen (51). 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 25.000 Frauen und 34.700 Männer die in 2022 an einem Lungenkarzinom neu erkranken (49). Mit der oben beschriebenen eigenen Modellierung werden für dasselbe Jahr 24.558 Frauen und 35.263 Männer prognostiziert. Im Vergleich weichen die Ergebnisse der Hochrechnungen leicht voneinander ab. 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 3-7):

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Atezolizumab-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2022-2027

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ^a	83.591	83.654	83.682	83.674	83.631	83.575
Inzidenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) ^b	59.820	60.618	61.571	62.726	63.982	65.258
Inzidenz NSCLC ^c	46.600 – 48.297	47.200 – 48.919	47.919 – 49.666	48.793 – 50.574	49.743 – 51.561	50.706 – 52.561
Patient:innen in den Stadien II bis IIIA ^d	8.248 – 9.680	8.342 – 9.805	8.457 – 9.955	8.598 – 10.137	8.751 – 10.334	8.906 – 10.535
Patient:innen mit erfolgter Operation ^e	4.802 – 5.635	4.856 – 5.708	4.923 – 5.795	5.006 – 5.901	5.095 – 6.016	5.184 – 6.133
Patient:innen mit vollständiger Resektion ^f	4.199 – 5.054	4.247 – 5.119	4.305 – 5.198	4.377 – 5.293	4.455 – 5.396	4.533 – 5.501
Patient:innen mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie ^g	2.651 – 3.348	2.681 – 3.391	2.718 – 3.443	2.763 – 3.506	2.813 – 3.574	2.862 – 3.644
Patient:innen mit EGFR-Mutation ^h	273 – 475	276 – 482	280 – 489	285 – 498	290 – 508	295 – 517
Patient:innen mit ALK-Translokation ⁱ	53 – 171	54 – 173	54 – 176	55 – 179	56 – 182	57 – 186
Patient:innen mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation ^{h,i}	326 – 646	330 – 655	334 – 665	340 – 677	346 – 690	352 – 703
Patient:innen ohne EGFR-Mutation und ALK-Translokation ^{h,i}	2.325 – 2.702	2.351 – 2.737	2.384 – 2.779	2.424 – 2.829	2.467 – 2.885	2.510 – 2.941
Patient:innen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen ^j	672 – 781	680 – 791	689 – 803	700 – 818	713 – 834	725 – 850
Zielpopulation	672 – 781	680 – 791	689 – 803	700 – 818	713 – 834	725 – 850

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
<p>^a 14. koordinierte Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts (Variante 02 (G2L2W2)), Summer aller Altersgruppen (71).</p> <p>^b Für die Prognose der neuerkrankten Patient:innen mit Lungenkarzinom in 2022 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt (49). 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 (62). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2019 bis ins Jahr 2027 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos gewählt. Dies entspricht der vom RKI verwendeten Variante der Bevölkerungsvorausberechnung in seinem aktuellen Bericht. (49, 71).</p> <p>^c Der Anteil NSCLC beträgt 75,2 % – 78,2 % bei Frauen und 79,8 % – 82,5 % bei Männern (39, 40).</p> <p>^d Der Anteil Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA bei Erstdiagnose beträgt 18,9 % – 20,0 % bei Männern und 15,8 % – 20,0 % bei Frauen (40, 41).</p> <p>^e Der Anteil der Patient:innen, die primär operiert werden beträgt 58,2 % (46).</p> <p>^f Der Anteil der Patient:innen mit vollständiger Resektion beträgt 87,4 % – 89,7 % (44, 45).</p> <p>^g Der Anteil der Patient:innen mit platinbasierter adjuvanter Chemotherapie beträgt 63,1 % – 66,2 % (42).</p> <p>^h Der Anteil der Patient:innen mit EGFR-Mutation beträgt 10,3 % – 14,2 % (60, 63–66).</p> <p>ⁱ Der Anteil der Patient:innen mit ALK-Translokation beträgt 2,0 % – 5,1 % (63, 65, 67).</p> <p>^j Der Anteil der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen beträgt 28,9 % (63, 66, 68–70).</p> <p>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 (38).</p>						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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®)	672 – 781	592 – 688

* auf Grundlage eines GKV-Anteils von 88,1 % (38, 72, 73).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2020 durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2020 geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 88,1 % ($73.274.131 / 83.160.871$), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2020 angenommen wird (38, 72, 73).

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2022 ergibt die Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 gezeigt.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patient:innen, die im Jahr 2022 für die adjuvante Behandlung mit Atezolizumab infrage kommen, beträgt somit 592 – 688 Patient:innen (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patient:innen, die für eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab infrage kommen, Prognose für 2022

		Anzahl Patient:innen
A	Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33-C34)	59.820
B	Davon Patient:innen mit NSCLC (75,2 % – 78,2 % bei Frauen und 79,8 % - 82,5 % bei Männern aus A)	46.600 – 48.297
C	Davon Patient:innen in den Stadien II bis IIIA (18,9 % - 20,0 % bei Männern und 15,8 % - 20,0 % bei Frauen aus B)	8.248 – 9.680
D	Davon Patient:innen mit NSCLC, die primär operiert werden (58,2 % aus C)	4.802 – 5.635
E	Davon Patient:innen mit NSCLC mit vollständiger Resektion (R0 Resektion) (87,4 % - 89,7 % aus D)	4.199 – 5.054
F	Davon Patient:innen mit NSCLC mit platinbasierter adjuvanter Chemotherapie (63,1 % - 66,2 % aus E)	2.651 – 3.348
G	Davon Patient:innen mit NSCLC mit EGFR-Mutation (10,3 % - 14,2 % aus F)	273 – 475
H	Davon Patient:innen mit NSCLC mit ALK-Translokation (2,0 % - 5,1 % aus F)	53 – 171
I	<i>Patient:innen mit NSCLC mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (G + H)</i>	326 – 646
J	Davon Patient:innen mit NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (F – I)	2.325 – 2.702
K	Davon Patient:innen mit NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (28,9 % aus J)	672 – 781
L	Davon GKV-Patient:innen (88,1 % aus K)	592 – 688
	Zielpopulation ^a : Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).	592 – 688
	^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 (38).	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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 NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).	Erheblich	592 – 688

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 592 – 688 GKV-Patient:innen für das Jahr 2022 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine adjuvante Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen (38).

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 3.2.3

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 aktuelle Zahlen zur Modellerstellung (bis 2018) bei gleicher Qualität.

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2020 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2020 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2021 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2) verwendet (38, 71).

Zur Prognose der Inzidenz des NSCLC wurde das „Joinpoint Regression Program“ des National Cancer Institute der USA (Version 4.9.0.0, März 2021) verwendet.

Angaben zum Anteil NSCLC wurden aus den Berichten der ADT und einer Publikation der GEKID entnommen (39, 40). Angaben zum Anteil der Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA wurden ebenfalls aus diesen Quellen entnommen (40, 41). Ergänzend wurde eine orientierende Recherche der aktuellen Literatur in MEDLINE durchgeführt, um weitere potenzielle Quellen (international und national) zu identifizieren. Bezogen auf Deutschland enthielten die Berichte der ADT und die Publikation der GEKID die aktuellen, umfangreichsten und repräsentativsten Angaben zu NSCLC in Deutschland über einen längeren Zeitraum. Es gab keine weiteren Veröffentlichungen, die für das epidemiologische Modell relevant gewesen wären, da die gepoolten Landeskrebsregisterdaten das NSCLC in Deutschland am besten abbilden können.

Angaben zum Anteil der Patient:innen, die für eine Operation geeignet sind, wurden dem Jahresbericht 2018 der zertifizierten Lungenkrebszentren entnommen (46).

Um den Anteil der Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA zu bestimmen, bei denen der Tumor nach der Operation vollständig reseziert (R0 Resektion) wurde, wurden Daten aus zwei Publikationen herangezogen (44, 45), welche im Rahmen einer orientierenden Recherche über den Zeitraum von Juni 2021 bis September 2021 in MEDLINE identifiziert wurden. Hierbei wurde u.a. nach folgenden relevanten Schlagwörtern gesucht:

- Surgical Resection, Complete Resection, Incomplete Resection, R0 Resection, Residual Tumo(u)r, Residual Neoplasm, Positive Margin(s), Negative Margin(s).

Diese orientierende Recherche inkl. Schneeballsystem lieferte auch weitere Publikationen zu untenstehenden Punkten im Modell.

Zur Bestimmung der Untergrenze des Anteils der Patient:innen, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten, wurden publizierte Daten einer retrospektiven Beobachtungsstudie an 39 Studienzentren in Frankreich, Deutschland und England verwendet (43). In die Auswertung zum epidemiologischen Modell gingen nur Daten der deutschen Patient:innen ein. Zur Bestimmung der Obergrenze, wurde eine weitere Auswertung einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus den USA herangezogen (42).

Die weiteren Berechnungsschritte zum Anteil der Patient:innen mit NSCLC mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und zum Anteil der Patient:innen mit NSCLC, die eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, wurden basierend auf den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Cemiplimab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) vom 20. Januar 2022 dargestellt (63).

Die Anzahl der GKV-Patient:innen wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (72). Zur Bestimmung der durchschnittlichen Bevölkerung von 2020 wurde eine Datenbankabfrage beim Statistischen Bundesamt (DESTATIS) verwendet (73).

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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: Juli 2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl> [aufgerufen am: 09.05.2022].
2. Ost DE, Jim Yeung S-C, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest; 143(5 Suppl):e121S-e141S, 2013. doi: 10.1378/chest.12-2352.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL. Stand: Februar 2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf [aufgerufen am: 09.05.2022].

4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
5. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
6. 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.
7. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*; 151(1):193–203, 2017. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.010.
8. 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.
9. 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.
10. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Hrsg. *TNM classification of malignant tumours*. Seventh edition; ISBN: 1444332414. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010.
11. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*; 2(7):593–602, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31807a2f81.
12. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im J-G, Tsuboi M et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*; 2(7):603–12, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31807ec803.
13. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*; 2(8):686–93, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31811f4703.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
 17. Tumorzentrum München. Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge; ISBN: 978-3-86371-330-0. 12. Aufl.: Zuckerschwerdt Verlag; 2020.
 18. Bousema JE, Aarts MJ, Dijkgraaf MGW, Annema JT, van den Broek, Frank J C. Trends in mediastinal nodal staging and its impact on unforeseen N2 and survival in lung cancer. *Eur Respir J*; 57(4), 2021. doi: 10.1183/13993003.01549-2020.
 19. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)-Studien-gGmbH, iOMEDICO. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III. Interim analysis 2021: Database cut 30.06.2021; 2021.
 20. Remon J, Pignataro D, Novello S, Passiglia F. Current treatment and future challenges in ROS1- and ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*; 95:102178, 2021. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102178.
 21. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 23(1):104–14, 2022. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00606-9.
 22. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, Arnold BN, Thomas DC, Herbst RS et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol*; 3(5):610–9, 2017. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5829.
 23. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 18(12):1610–23, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30691-5.
 24. Alam N, Shepherd FA, Winton T, Graham B, Johnson D, Livingston R et al. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR.10 and a review of the literature. *Lung Cancer*; 47(3):385–94, 2005. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.08.016.
 25. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg/-80 mg Filmtabletten: Stand: März 2022. URL: www.fachinfo.de [aufgerufen am: 10.05.2022].
 26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie - Abschlussbericht. IQWiG-Berichte – Nr. 982. Auftrag: S19-02: Stand: 19.10.2020. URL: https://www.iqwig.de/download/s19-02_lungenkrebscreening-mittels-low-dose-ct_abschlussbericht_v1-0.pdf [aufgerufen am: 10.05.2022].

27. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 350(4):351–60, 2004. doi: 10.1056/NEJMoa031644.
28. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 352(25):2589–97, 2005. doi: 10.1056/NEJMoa043623.
29. Douillard J-Y, Rosell R, Lena M de, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association ANITA): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 7(9):719–27, 2006. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X.
30. Sedrakyan A, van der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 128(3):414–9, 2004. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.04.027.
31. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*; 26(21):3552–9, 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
32. Chen Y-Y, Wang L-W, Wang S-Y, Wu B-B, Wang Z-M, Chen F-F et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy without radiotherapy in early stage non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther*; 8:2033–43, 2015. doi: 10.2147/OTT.S88700.
33. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; (3):CD011430, 2015. doi: 10.1002/14651858.CD011430.
34. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIa Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; 38(19):2187–96, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.02674.
35. Novello S, Torri V, Grohe C, Kurz S, Serke M, Wehler T et al. International Tailored Chemotherapy Adjuvant (ITACA) trial, a phase III multicenter randomized trial comparing adjuvant pharmacogenomic-driven chemotherapy versus standard adjuvant chemotherapy in completely resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*; 33(1):57–66, 2022. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.017.
36. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *The Lancet Oncology*; 14(7):619–26, 2013. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70158-X.
37. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: Juni 2022. URL: www.fachinfo.de [aufgerufen am: 30.06.2022].
38. Roche Pharma AG. Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Atezolizumab - Indikationsgebiet: NSCLC, Adjuvanz; 2022.

39. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 31. Deutscher Krebskongress 2014 Lungenkrebs: Stand: 21.02.2014. URL: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/5._boqk_2014/thumbID.php?id=X%2FA%2FqgADl1kwXKdqbMkM9Q7%2FasNUbJBbYgqkYmrMD%2FRf%2F23BUWucAGQPjJpygn3DKwxwAE6lwplWaRvas8C91msMcIEbcYMN1qkUzyeV6QcvneEBwWVDA%3D%3D&sid=jl84hvkdm78kclesam94prqk6i [aufgerufen am: 10.05.2022].
40. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer*; 90(3):528–33, 2015. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.007.
41. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Stadienverteilung des NSCLC in den Jahren 2000–2014; persönliche Kommunikation; 2016.
42. Buck PO, Saverno KR, Miller PJE, Arondekar B, Walker MS. Treatment Patterns and Health Resource Utilization Among Patients Diagnosed With Early Stage Resected Non-Small Cell Lung Cancer at US Community Oncology Practices. *Clin Lung Cancer*; 16(6):486–95, 2015. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.010.
43. Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer*; 124:310–6, 2018. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.042.
44. Osarogiagbon RU, Lin CC, Smeltzer MP, Jemal A. Prevalence, Prognostic Implications, and Survival Modulators of Incompletely Resected Non-Small Cell Lung Cancer in the U.S. National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*; 11(1):e5-16, 2016. doi: 10.1016/j.jtho.2015.08.002.
45. Smeltzer MP, Faris NR, Ray MA, Osarogiagbon RU. Association of Pathologic Nodal Staging Quality With Survival Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Resection With Curative Intent. *JAMA Oncol*; 4(1):80–7, 2018. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2993.
46. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2018: Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016: Stand: 20.04.2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html> [aufgerufen am: 05.05.2022].
47. Robert Koch-Institut (RKI). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 2016 - 2018: Datenstand: 21.12.2021. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage> [aufgerufen am: 28.03.2022].
48. Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Geschlecht, Zeitraum 2016 - 2018.: Datenstand: 21.12.2021. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage> [aufgerufen am: 28.03.2022].
49. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid

- [_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=2659A6C9FDAE505A37A31358F2F79135.internet101?__blob=publicationFile](#) [aufgerufen am: 28.03.2022].
50. Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 1999 - 2018.: Datenstand: 21.12.2021. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage> [aufgerufen am: 28.03.2022].
 51. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: Stand: November 2016. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf> [aufgerufen am: 28.03.2022].
 52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1096 (Auftrag A21-11). Stand: 28.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4455/2021-02-01_Pertuzumab-Trastuzumab_Nutzenbewertung_D-632.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
 53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 900 (Auftrag A20-07). Stand: 14.04.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3479/2020-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Emtansin_D-498.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
 54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 669 (Auftrag A18-41).: Stand: 27.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
 55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Melanom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1146 (Auftrag A21-39). Stand: 29.06.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4590/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-668.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
 56. 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 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [vom 20. Dezember 2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
 57. 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 Trastuzumab Emtansin (neues

- Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung) [vom 2. Juli 2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6708/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
58. 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 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz) [vom 15. Juli 2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
 59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf, Melanom, adjuvante Therapie) [vom 16. September 2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7845/2021-09-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-668_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
 60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie) [vom 16. Dezember 2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
 61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1207 (Auftrag A21-86).: Stand: 29.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4912/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-701.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
 62. 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.
 63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) [vom 20. Januar 2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8178/2022-01-20_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-705_TrG.pdf [aufgerufen am: 29.03.2022].
 64. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Dietel M, Zirrgiebel U, Muehlenhoff L et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. *BMC Cancer*; 18(1):135, 2018. doi: 10.1186/s12885-018-4032-3.

65. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*; 152:174–84, 2021. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.10.012.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) [vom 03. Juni 2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 378 (Auftrag A15-59): Stand: 30.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf [aufgerufen am: 30.03.2022].
68. 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: Erstlinienbe-handlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [vom 03. August 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf [aufgerufen am: 30.03.2022].
69. 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: 30.03.2022].
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression ≥ 50 % auf TC oder ≥ 10 % auf IC, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie) [vom 19. November 2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8040/2021-11-19_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-671_TrG.pdf [aufgerufen am: 30.03.2022].
71. Statistische Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2018). URL: : <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Erg>

- ebnis&levelid=1648554604429&acceptscookies=false#abreadcrumb [aufgerufen am: 29.03.2022].
72. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020: (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 24. März 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf [aufgerufen am: 29.03.2022].
73. Statistische Bundesamt (Destatis). Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2020: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1648558765666&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0040&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb> [aufgerufen am: 29.03.2022].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient 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 Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2.5). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-11: 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	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	1x pro 21 Tage Zyklus	17,4 Zyklen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<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 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Atezolizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Atezolizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Atezolizumab. Die empfohlene Dosierung beträgt jeweils 1.200 mg Atezolizumab alle drei Wochen bzw. 840 mg Atezolizumab alle zwei Wochen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab für die Dauer von einem Jahr fortzusetzen, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Ein Jahr entspricht einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen bei einer 3-wöchentlichen Dosierung mit 1.200 mg Atezolizumab. Eine Behandlungsdauer von über einem Jahr wurde nicht untersucht (1).

Im Folgenden wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die auf ein Jahr gerechnet günstigste Dosierung mit 1.200 mg dargestellt.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	1x pro 21 Tage Zyklus	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<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 3-13 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 3-13: 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	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	17,4	1.200 mg	20.880 mg (17,4x 1.200 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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:in waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient:in und Jahr (1).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: 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	4.151,65 € (Tecentriq® 1.200 mg, 1 Durchstechflasche)	3.916,07 € (1,77 ^a ; 233,81 ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar
Stand: 01.05.2022 a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. Quelle: (2)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) maßgeblich. Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) beträgt 1,77 €. Als Grundlage wurde die Lauer-Taxe (Stand 01.05.2022) verwendet.

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 3-15 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 3.2.5). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: 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	Patient:innen mit PD-L1-hochoxprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	entfällt	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Nicht zutreffend		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 Patient:in 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 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: 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 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: 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	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Entfällt	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Entfällt	-

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-18: 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 €

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht zutreffend	Nicht bezifferbar			

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.

In der Kostendarstellung von Atezolizumab, bei dem nach der Angabe in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet (3).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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 Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).	68.139,62 €	-	1.235,40 €	69.375,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).	Nicht bezifferbar			
Stand: 01.05.2022					
Quelle: (4)					

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.

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 Patient:innen und behandelnden Ärzt:innen für alternative Therapien eingeschränkt werden.

Therapieoptionen

Grundsätzlich richtet sich die Therapie von Patient:innen mit NSCLC 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 Patient:innen in klinische Studien.

Kontraindikationen

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

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da Patient:innen 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 zur Dosierung wurde der entsprechenden Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im Fachinfo-Service (www.fachinfo.de) zu finden ist.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in waren die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Atezolizumab und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient:in und Jahr.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01.05.2022) berechnet (2). 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 (2). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01.05.2022 gelistete Wert zugrunde gelegt (1,77 €) (2).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformation von Atezolizumab in der aktuellen Fassung im Hinblick auf Prä- und Begleitmedikationen herangezogen. Auf eine Aufzählung möglicher Leistungen, die nicht unmittelbar mit der Anwendung von Atezolizumab 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® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: Juni 2022. URL: www.fachinfo.de [aufgerufen am: 30.06.2022].
2. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer Taxe Online: Stand: 01.05.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.

3. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen: Stand: 01.03.2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf [aufgerufen am: 10.05.2022].
4. Roche Pharma AG. Berechnung der Jahrestherapiekosten.

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 entnommen. Dabei wurden die für die Indikation zur adjuvanten Behandlung des 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).

Dosierung und Art der Anwendung

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

PD-L1-Testung

Tecentriq als Monotherapie

Patienten mit Erstlinien-UC, NSCLC im Frühstadium oder metastasiertem 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

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt entweder 840 mg, einmal alle zwei Wochen intravenös verabreicht, oder 1 200 mg, einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht, oder 1 680 mg, einmal alle vier Wochen intravenös verabreicht, wie in Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosierung für Tecentriq, intravenös verabreicht

Indikation	Empfohlene Dosierung und Schema	Dauer der Behandlung
Tecentriq Monotherapie		
NSCLC im Frühstadium	840 mg alle zwei Wochen oder 1 200 mg alle drei Wochen oder 1 680 mg alle vier Wochen	Für die Dauer von 1 Jahr, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Eine Behandlungsdauer von über einem Jahr wurde nicht untersucht.

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 das entsprechende 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] <i>oder</i> 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 <i>oder</i> 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

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

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1 oder 2	Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Behandlung unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hautausschlag/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
	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 ($> 2 \times$ 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 oder höher	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
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
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 Prüfungen zu NSCLC, TNBC, 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 \geq 1 Monat auszuschleichen. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Prüfungen 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 Prüfungen 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 Körpergewicht (KG)/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von \geq 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Auftreten einer Pneumonitis von Grad 3 oder 4 muss die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Fälle von Hepatitis, einige mit tödlichem Ausgang, wurden in klinischen Prüfungen 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 KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich das unerwünschte Ereignis auf \leq Grad 1 verbessert, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen.

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

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

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

Immunvermittelte Kolitis

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

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) oder Kolitis (symptomatisch) zu unterbrechen. Bei Grad 2 Diarrhoe oder Kolitis ist bei anhaltenden Symptomen über 5 Tage

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

Bei Typ-1-Diabetes mellitus ist eine Behandlung mit Insulin einzuleiten. Bei Hyperglykämie \geq Grad 3 (Nüchternblutglucose $>$ 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l) ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn durch eine Insulin-Ersatztherapie der Stoffwechsel wieder unter Kontrolle ist.

Immunvermittelte Meningoenzephalitis

Das Auftreten von Meningoenzephalitis wurde in klinischen Prüfungen 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 KG/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Nach einer Verbesserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 – 2 mg/kg 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 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 Prüfungen 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 KG/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 – 2 mg/kg 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

Fälle von Myokarditis, einschließlich tödlicher Fälle, wurden mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myokarditis zu überwachen. Myokarditis kann ebenfalls eine klinische Manifestation einer Myositis sein und ist entsprechend zu behandeln.

Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sind auf eine mögliche Myokarditis zu untersuchen, damit bereits im frühen Stadium geeignete Maßnahmen eingeleitet werden können. Bei Verdacht auf Myokarditis ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen, eine sofortige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten sowie eine umgehende kardiologische Untersuchung mit diagnostischer Abklärung gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien. Sobald die Diagnose einer Myokarditis gestellt wurde, ist die Behandlung mit Atezolizumab bei Myokarditis von Grad ≥ 2 dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Nephritis

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

Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myositis entwickelt, ist eine engmaschige Überwachung durchzuführen und der Patient unverzüglich zur Beurteilung und Behandlung an einen Spezialisten zu überweisen. Bei Myositis Grad 2 oder 3 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden (1 – 2 mg/kg 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.

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 KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, sobald 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 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.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Angesichts des Wirkmechanismus von Atezolizumab können andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, einschließlich nicht-infektiöser Zystitis.

Alle vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollen bewertet werden, um andere Ursachen auszuschließen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen überwacht und je nach Schweregrad der Nebenwirkung mit Behandlungsmodifikationen und Kortikosteroiden, wie klinisch indiziert, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Infusionsbedingte Reaktionen

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

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

Von klinischen Prüfungen ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Prüfungen ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, Pneumonitis in der Vorgeschichte, aktive Gehirnmetastasen, HIV, Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C (bei Patienten ohne HCC), 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 intravenöse Antibiotika erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Prüfungen 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

Für die empfohlene Dosis von 840 mg: 14 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.

Für die empfohlene Dosis von 1 200 mg: 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.

Für die empfohlene Dosis von 1 680 mg: 28 ml Konzentrat von Tecentriq aus zwei Tecentriq 840 mg Durchstechflaschen 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 PVC, PO, PE oder 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.

Aus Anhang IIb der EPAR-Produktinformation ergibt sich die folgende Anforderung: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (1, 2).

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

Wird nach vorliegen der finalen Unterlagen zur finalen Einreichung befüllt.

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.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID der EPAR-Produktinformation**• 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 2022
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. Dezember 2023

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (3)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<p>Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich aber nicht begrenzt auf): Hepatitis, Pneumonitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien (Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis), Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom und Myasthenia gravis), Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis, Myositis, schwere kutane Nebenwirkungen</p>	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Vorgeschlagene Maßnahmen sind in der EU-Fachinformation unter 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 Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpass (Alle immunvermittelten Nebenwirkungen ausgenommen schwere kutane Nebenwirkungen [Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARS)]) • SCARs: Direkte Kommunikation mit medizinischem Fachpersonal (<i>direct healthcare professional communication</i>; DHPC): Um medizinisches Fachpersonal zu informieren, dass immunvermittelte schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), von denen bereits zuvor bekannt war, dass sie potentiell mit der Anwendung von Tecentriq (Atezolizumab) assoziiert sind, jetzt als identifiziertes Risiko betrachtet werden. 	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: SCARs: Analysen der Verteilung und des Erhalts der DHPC werden vorgenommen um die Effektivität der Risikominimierungsmaßnahme zu beurteilen.</p>
<p>Infusionsbedingte Reaktionen</p>	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Vorgeschlagene Maßnahmen sind in der EU-Fachinformation unter 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 Risikominimierungsmaßnahmen: Patientenpass</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Abgeschwächte Wirksamkeit oder verminderte Verträglichkeit bei Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Vorgeschlagene Maßnahmen sind in der EU-Fachinformation unter dem folgenden Abschnitt beschrieben: Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>
Embryo-fötale Toxizität	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Vorgeschlagene Maßnahmen sind in der EU-Fachinformation unter den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>
Langzeitanwendung	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Vorgeschlagener Text in der EU-Fachinformation: Keiner</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien: - MO29983 - MO39171</p>

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information (2), Risk-Management-Plan (EU-RMP) (3) und die Fachinformationen zu Tecentriq® 840 mg/1.200 mg (1)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: Juni 2022. URL: www.fachinfo.de [aufgerufen am: 30.06.2022].
2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Tecentriq®: Stand: 05.2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf [aufgerufen am: 30.06.2022].
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. The EU Risk Management Plan for Tecentriq® /Atezolizumab. RMP Version number: 21.2: Stand: April 2022; 2022.

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 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: 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 Juli 2022 (1).

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

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version 2022/Quartal 2 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 Patientengruppen.

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® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: Juni 2022. URL: www.fachinfo.de [aufgerufen am: 30.06.2022].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf [aufgerufen am: 12.04.2022].